

Untersuchungen zur Totalsynthese des Labdanditerpens Forskolin

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
der Abteilung für Chemie
an der Ruhr-Universität Bochum

von

JÜRGEN SCHERKENBECK
aus Remscheid

Bochum 1987

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juni 1985 bis Juli 1987 unter der Leitung von Herrn Professor Dr. P. Welzel an der Fakultät für Chemie der Ruhr-Universität Bochum angefertigt.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. P. Welzel für das Thema dieser Arbeit, die intensive Betreuung und die immer wieder vermittelte Begeisterung an der Chemie.

1.1	Einleitung	1
1.2	Definition des Begriffs der ...	2
1.3	Die ...	3
1.4	Die ...	4
1.5	Die ...	5
1.6	Die ...	6
1.7	Die ...	7
1.8	Die ...	8
1.9	Die ...	9
2.1	Die ...	10
2.2	Die ...	11
2.3	Die ...	12
2.4	Die ...	13
2.5	Die ...	14
2.6	Die ...	15
2.7	Die ...	16
2.8	Die ...	17
2.9	Die ...	18
2.10	Die ...	19
2.11	Die ...	20
2.12	Die ...	21
2.13	Die ...	22
2.14	Die ...	23
2.15	Die ...	24
2.16	Die ...	25
2.17	Die ...	26
2.18	Die ...	27
2.19	Die ...	28
2.20	Die ...	29
2.21	Die ...	30
2.22	Die ...	31
2.23	Die ...	32
2.24	Die ...	33
2.25	Die ...	34
2.26	Die ...	35
2.27	Die ...	36
2.28	Die ...	37
2.29	Die ...	38
2.30	Die ...	39
2.31	Die ...	40
2.32	Die ...	41
2.33	Die ...	42
2.34	Die ...	43
2.35	Die ...	44
2.36	Die ...	45
2.37	Die ...	46
2.38	Die ...	47
2.39	Die ...	48
2.40	Die ...	49
2.41	Die ...	50
2.42	Die ...	51
2.43	Die ...	52
2.44	Die ...	53
2.45	Die ...	54
2.46	Die ...	55
2.47	Die ...	56
2.48	Die ...	57
2.49	Die ...	58
2.50	Die ...	59
2.51	Die ...	60
2.52	Die ...	61
2.53	Die ...	62
2.54	Die ...	63
2.55	Die ...	64
2.56	Die ...	65
2.57	Die ...	66
2.58	Die ...	67
2.59	Die ...	68
2.60	Die ...	69
2.61	Die ...	70
2.62	Die ...	71
2.63	Die ...	72
2.64	Die ...	73
2.65	Die ...	74
2.66	Die ...	75
2.67	Die ...	76
2.68	Die ...	77
2.69	Die ...	78
2.70	Die ...	79
2.71	Die ...	80
2.72	Die ...	81
2.73	Die ...	82
2.74	Die ...	83
2.75	Die ...	84
2.76	Die ...	85
2.77	Die ...	86
2.78	Die ...	87
2.79	Die ...	88
2.80	Die ...	89
2.81	Die ...	90
2.82	Die ...	91
2.83	Die ...	92
2.84	Die ...	93
2.85	Die ...	94
2.86	Die ...	95
2.87	Die ...	96
2.88	Die ...	97
2.89	Die ...	98
2.90	Die ...	99
2.91	Die ...	100

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1.	Einführung	1
1.1.	Vorkommen und Isolierung von Forskolin	1
1.2.	Einordnung in die Klasse der Diterpene	2
1.3.	Biologische Eigenschaften von Forskolin	4
1.4.	Zum Struktur-Wirkungsmechanismus von Forskolin	5
1.5.	Allgemeine Aufgabenstellung	7
1.6.	Stand der Forschung	7
1.6.1.	α -Ionon und α -Damascon als Ausgangsmaterial zur Synthese des AB-Ringsystems von Forskolin	8
1.6.2.	Farnesol als Ausgangsmaterial zur Synthese des AB-Ringsystems von Forskolin	12
1.7.	Bewertung der vorgestellten Synthesekonzepte	14
1.8.	Ziele der vorliegenden Arbeit	15
2.	Hydroxylierung von 1,9-Didesoxyforskolin (2)	16
2.1.	Versuche zur Darstellung des 9(11)-Enolethers von 2	16
2.2.	Oxidation der Enolether	21
2.3.	Schlußfolgerung	23
3.	1,9-Didesoxyforskolin (2) durch Ringschluß an C-13	24
3.1.	Syntheseplanung für tricyclische Labdanditerpene	24
3.1.1.	Weg 1: Ringschluß an C-13	24
3.1.2.	Weg 2: Ringschluß an C-8	26
3.1.3.	Ein Vergleich der Synthesekonzepte	27
3.2.	Spaltung von 1,9-Didesoxyforskolin (2)	28
3.3.	Versuche zur direkten Cyclisierung von 71 und 72	30
3.4.	Methoden zum zweistufigen Aufbau der Einheit C	33
3.4.1.	Epoxidierung - Cyclisierung	33
3.4.2.	HCl-Anlagerung - Cyclisierung	36
3.4.3.	Diels-Alder-Reaktion - Cyclisierung	41
4.	Tricyclische Labdanditerpene durch Ringschluß an C-8	43
4.1.	Synthese von bicyclischen Farnesylverbindungen	43
4.2.	Darstellung von Syntheseäquivalenten für das Synthon 89 ...	45
4.2.1.	Syntheseplan für optisch aktive C ₄ - und C ₅ -Bausteine	45

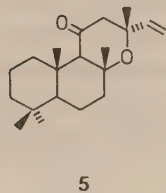
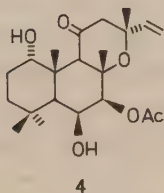
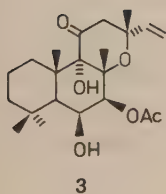
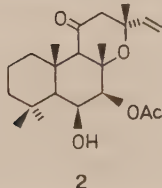
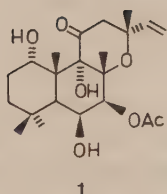
4.2.2.	Ein optisch aktiver C ₄ -Baustein durch asymmetrische Synthese	47
4.2.3.	Bestimmung der optischen Aktivität von (S)-118	49
4.2.4.	Ein optisch aktiver C ₅ -Baustein durch "Chiral-Pool-Synthese"	50
4.3.	Untersuchungen zum Aufbau der Einheit C	54
4.3.1.	Alkylierung von 116b mit Propenoxid (134)	54
4.3.2.	Cyclisierung von 135a und 135b	56
4.3.3.	Versuche zur Alkylierung von 116b mit (RS)-124	58
4.3.4.	Alkylierung von 116b mit (S)-133	60
4.3.5.	Alternative Strategien zur Verknüpfung des AB-Ringsystems mit den Bausteinen für die Einheit C	61
5.	Einstufige Polyencyclisierungen - Ein Weg zu tricyclischen Labdanditerpenen ?	64
5.1.	Überlegungen zum Synthesepan	64
5.2.	Alkylierung von 115c mit (R)-124	65
5.3.	Versuche zur Cyclisierung von 155a bzw. 155b	65
6.	Zusammenfassung und Ausblick	67
7.	Experimenteller Teil	69
7.1.	Verwendete Geräte, Materialien und Methoden	69
7.2.	Experimente	72
7.3.	Verzeichnis der Abkürzungen	138
8.	Literaturverzeichnis	140

1. Einführung

1.1. Vorkommen und Isolierung von Forskolin

Forskolin (1) wird aus der in den subtropisch warmen Gebieten Indiens beheimateten Pflanze *Coleus forskohlii* Briq. gewonnen ¹⁾. Diese ca. 45-60 cm hohe Pflanze mit mehrjährigem Wurzelstock gehört zur Familie der Labiatae. *C. forskohlii* ist die einzige von den dreizehn bekannten Arten dieser Familie, die Forskolin produziert. Aus dem methanolischen Wurzelextrakt können im Durchschnitt ²⁻⁶⁾ 0.1% Forskolin (1) sowie 0.03-0.1% 1,9-Didesoxyforskolin (2) gewonnen werden. In geringeren Anteilen (weniger als 0.01% der Trockenmasse) werden weitere Diterpene (3-5) gefunden ^{1,2)}.

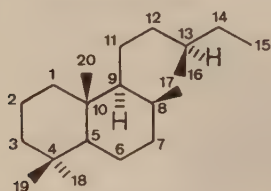
Abb. 1



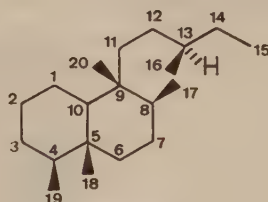
1.2. Einordnung in die Klasse der Diterpene

Forskolin (1) und seine Vorstufen 2-5 besitzen als charakteristisches Strukturelement das Labdangerüst (Abb. 2) und gehören somit zur Klasse der Labdanditerpene. Ein allgemeines Kennzeichen der Diterpene, die in den verschiedensten Pilzen und Pflanzen gefunden werden, ist das C-20 Skelett ⁷⁾. Je nach Art des Ringsystems (Perhydronaphthalin oder Perhydrophenanthren) und Anordnung der Methylsubstituenten werden mehrere Grundstrukturen unterschieden, von denen Abb. 2 einige zeigt. Diese ergeben sich aus dem Verlauf der in Abb. 3 angedeuteten Biosynthese ⁷⁾.

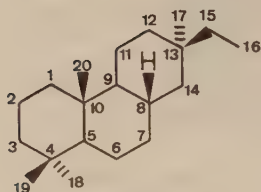
Abb. 2



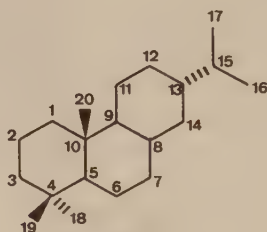
Labdan



Clerodan



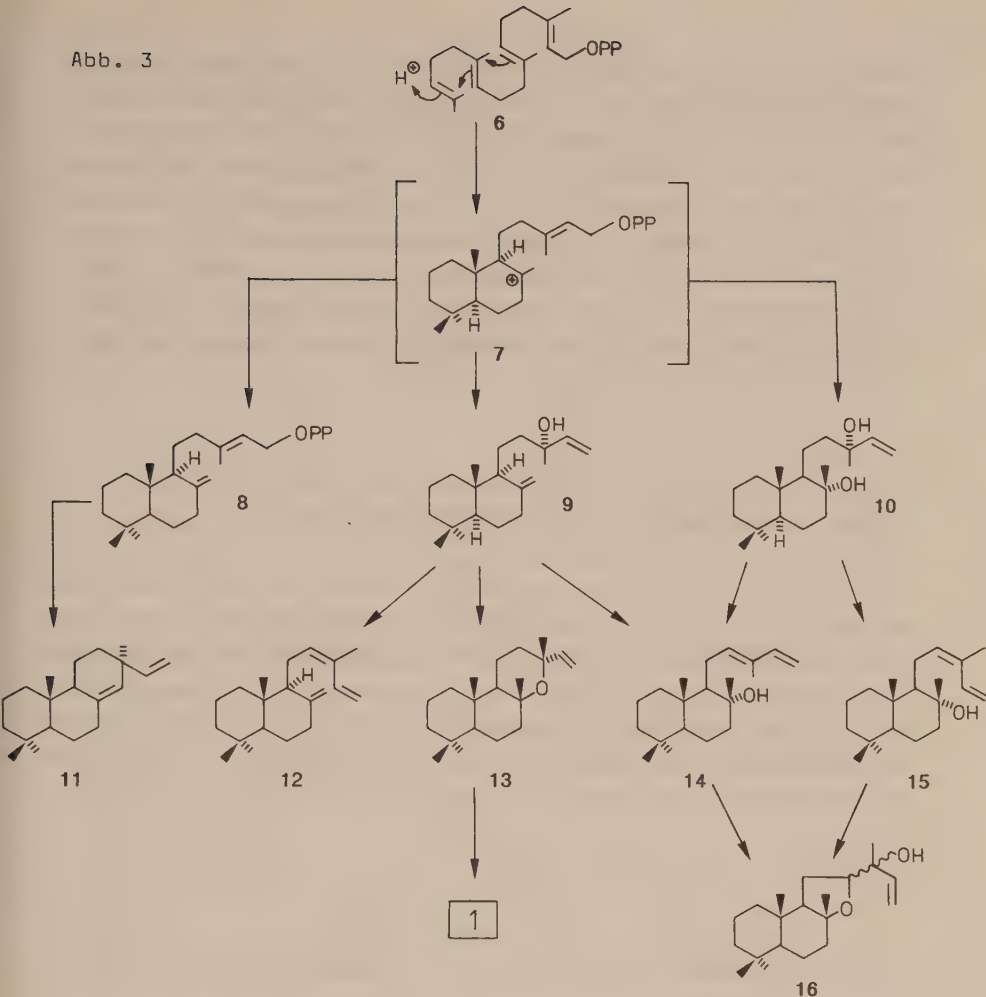
Pimaran



Abietan

Ausgangsverbindung für die Biosynthese der Diterpene ist das trans,trans-Geranylgeranylpyrophosphat (6), das durch elektrophilen Angriff auf die terminale Doppelbindung in die Dekalinzwischenstufe 7 übergeht. Während die Eliminierung eines Protons direkt das Labdadienylpyrophosphat 8, eine Vorstufe für die tricyclischen Diterpene, liefert, führt eine zusätzliche allylische Umlagerung zum Manööl (9). Addition von Wasser und

Abb. 3



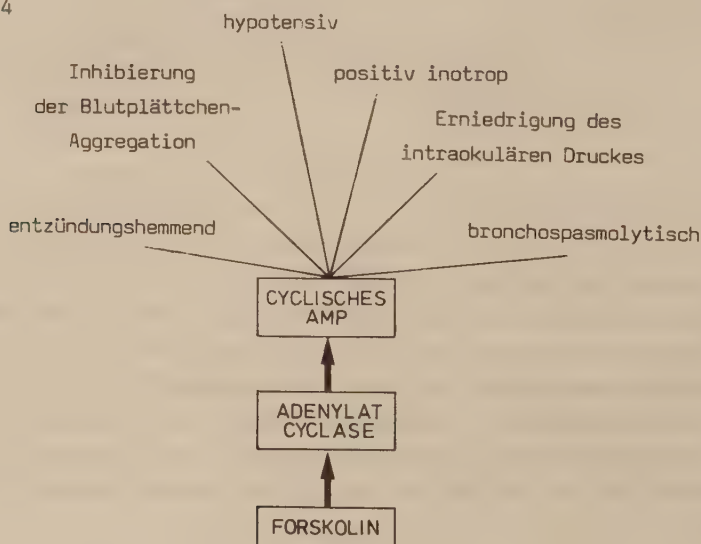
eine analoge Umlagerung in der Seitenkette der Zwischenstufe **7** ergeben dann Sclareol (**10**). Die Diene **12** ⁸⁾, **14** und **15** lassen sich durch formelle Eliminierung der 13-Hydroxygruppe in **9** bzw. **10** erklären. Die aus Tabakpflanzen isolierbaren Abienole **14** und **15** reagieren in Gegenwart von Sauerstoff ⁹⁾ zu den 8,12-Tetrahydrofuranylethern **16**, die ebenfalls als Inhaltsstoffe verschiedener Tabaksorten auftreten. Die leichte Oxidierbarkeit unter Bildung cyclischer Ether konnte in-vitro durch die Umsetzung von **14** bzw. **15** mit verschiedenen Oxidati-

onsmitteln (meta-Chlorperbenzoesäure, $^{10}_2$) nachgewiesen werden 10-13). Die säurekatalysierte Etherbildung zwischen C-8 und C-13 ist ebenso bekannt 14-16) und führt ausgehend von 9 bzw. 10 zu den 8,13-Tetrahydropyranylethern, deren einfachster Vertreter das Manoyloxid (13) ist. Von diesem leitet sich Forskolin (1) durch mehrfache Hydroxylierung und Oxidation an C-11 ab. Die Zwischenstufen dieses Prozesses werden in geringen Mengen auch in *C.forskohlii* gefunden (Abb. 1). Forskolin (1) ist bisher das einzige bekannte Labdanditerpen mit einem derart hohen Funktionalisierungsgrad.

1.3. Biologische Eigenschaften von Forskolin

Wurzelextrakte von *C. forskohlii* werden in der indischen Volksmedizin seit Jahrhunderten zur Behandlung von Ekzemen und Hautinfektionen verwendet 1). Erst in jüngster Zeit wurde auch eine hypotensive Aktivität dieser Auszüge entdeckt und Forskolin (1) als aktives Prinzip ermittelt 2,17). Neben diesen blutdrucksenkenden Eigenschaften zeigt Forskolin eine ganze Reihe weiterer pharmakologischer Aktivitäten.

Abb. 4



In seiner herzaktiven Wirkung ähnelt es den Cardenoliden und Bufadienoliden, die seit langem zur Therapie der Herzmuskelsuffizienz eingesetzt werden ¹⁸⁾. Die physiologische Wirkung von Forskolin äußert sich in einer Erhöhung der Kontraktionskraft des insuffizienten Herzmuskels (positiv inotroper Effekt), verbunden mit einer schwachen Anregung der Herztätigkeit durch Zunahme der Schlagfrequenz (positiv chronotroper Effekt). Vorteile des Forskolins gegenüber den Herzglycosiden sind die deutlich stärkere Wirksamkeit, die niedrigere Toxizität und in Verbindung damit die größere therapeutische Breite.

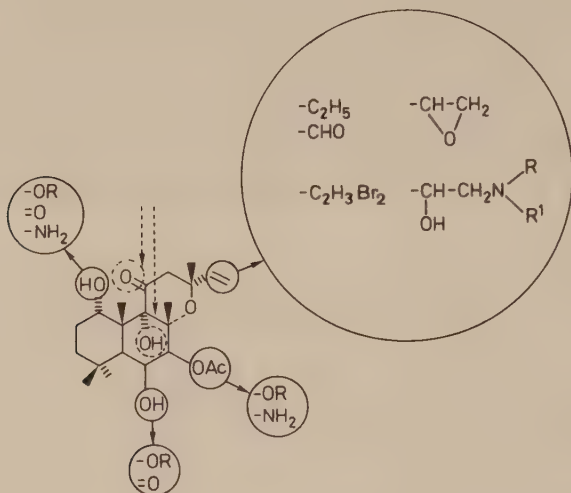
Der Wirkungsmechanismus des Forskolins unterscheidet sich vollkommen von dem der Cardenolide bzw. Bufadienolide: Während letztere das für den aktiven Natrium-Kalium-Transport verantwortliche Enzym $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ inhibieren ¹⁹⁾, aktiviert Forskolin die membrangebundene Adenylat-Cyclase. Im Gegensatz zu verschiedenen anderen Wirkstoffen scheint Forskolin in der Lage zu sein, die katalytische Untereinheit dieses Enzyms direkt zu beeinflussen. Die Folge ist eine vermehrte Produktion von cyclischem AMP (cAMP), das als "second messenger" das chemische Signal des primären Botenstoffs Forskolin zu den Rezeptoren am Wirkungsort weiterleitet. So führt die Aktivierung der Adenylat-Cyclase in der glatten Muskulatur der Blutgefäße zu einer Erniedrigung des Gefäßwiderstandes und somit zur Senkung des Blutdruckes (vasodilatatorischer Effekt). Die vermehrte Bildung von cAMP wird ursächlich auch für die übrigen pharmakologischen Aktivitäten des Forskolins (1) verantwortlich gemacht ¹⁾.

1.4. Zum Struktur-Wirkungsmechanismus von Forskolin

Neben den natürlich vorkommenden Begleitsubstanzen 2-5 des Forskolins wurden in den letzten Jahren mehr als einhundertfünfzig semisynthetisch hergestellte Derivate auf ihre unterschiedlichen pharmakologischen Eigenschaften (hypotensiv, antihypertensiv, positiv inotrop) getestet ^{1,17)}. In keinem ein-

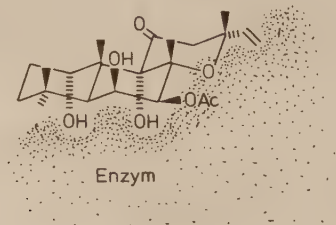
zigen Fall konnte eine signifikant verstärkte Aktivität festgestellt werden. Abb. 5 zeigt einige Ansatzpunkte für chemische Modifikationen.

Abb. 5



Die Desoxyverbindungen 2-5 waren in allen untersuchten Punkten inaktiv. Der Umstand, daß sich chemische Transformationen an der 1α -Hydroxygruppe, an der 9α -Hydroxygruppe und an der Δ^{14} -Doppelbindung besonders stark auf die biologische Aktivität auswirken, führt zu folgendem Bindungsmodell:

Abb. 6



Forskolin wird mit seiner α -Seite an das aktive Zentrum des Enzyms gebunden, wobei die 1α - und 9α -Hydroxygruppe sowie der Vinylrest der Verankerung dienen und somit die pharmakologischen Eigenschaften maßgebend bestimmen.

1.5. Allgemeine Aufgabenstellung

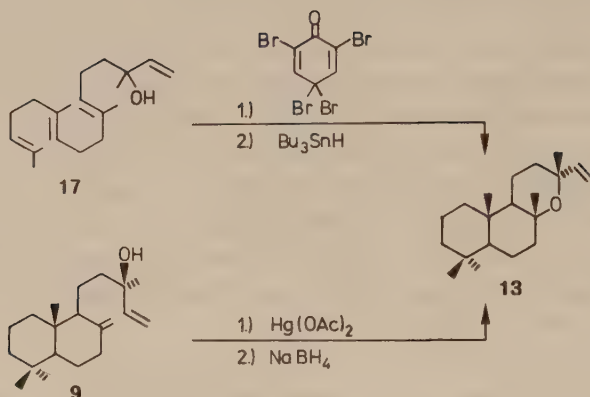
Aufgrund der vielfältigen biologischen Aktivitäten besteht ein großes Interesse, Forskolin in die Humanmedizin einzuführen. Zur Pharmakotherapie der Herzinsuffizienz und des Glaukoms befinden sich bereits Präparate im klinischen Stadium der Untersuchung ¹⁾. Voraussetzung für die Anwendung in der Humanmedizin ist jedoch die Befeitstellung genügend großer Substanzmengen, wie sie durch Aufarbeitung von Pflanzenmaterial nur schwer erhältlich sind. Zur Lösung dieses Problems bieten sich folgende Ansatzmöglichkeiten.

- Partialsynthetische Umwandlung der inaktiven Vorstufen (insbesondere 2) in Forskolin durch chemische oder mikrobielle Hydroxylierung
- Totalsynthese des Forskolins

Eine Totalsynthese beinhaltet zusätzlich die Möglichkeit, neue Substitutionsmuster zu generieren und so Substanzen mit eventuell verändertem Wirkungsspektrum herstellen zu können.

1.6. Stand der Forschung

Zur Zeit gibt es lediglich für Manoyloxid (13), dem einfachsten der tricyclischen Labdanditerpene, eine Totalsynthese ²⁰⁾. Diese biomimetische Einstufencyclisierung von Geranyl-linalool (17) ist jedoch aufgrund ihrer niedrigen Ausbeute (2%) präparativ uninteressant (Abb. 7). Ito ²¹⁾ verwendet für seine stereospezifische Cyclisierung Manöol (9), die natürliche Vorstufe des Manoyloxids (Abb. 7). Für Forskolin (1) selbst und seine Vorstufen existiert im Moment noch keine Synthesemöglichkeit. Allerdings wurden in den letzten zwei Jahren von verschiedenen Arbeitsgruppen Teilsynthesen der Grundstrukturen vorgestellt, die im folgenden kurz besprochen werden sollen.



1.6.1. α -Ionon und α -Damascon als Ausgangsmaterialien zur Synthese des AB-Ringsystems von Forskolin

In sechs der insgesamt acht zur Zeit bekannten Synthesen von Dekalinsystemen mit einem dem Forskolin äquivalenten Substitutionsmuster werden die Monoterpene α -Ionon (18) oder das isomere α -Damascon (37) als Ausgangsverbindungen verwendet. Die entscheidenden Reaktionsschritte dieser methodisch vielfältigen Ansätze sind in Abb. 8 und 9 zusammengefaßt.

Die Varianten der intramolekularen Diels-Alder-Reaktion (22-24) (Wege 3-5) benutzen als gemeinsame Zwischenstufe das Dienol 22. Die Unterschiede liegen hier in der Wahl der dienophilen Gruppen.

Die von Nicolaou ²²⁾ vorgestellte Synthese (Weg 3) liefert über insgesamt fünf Schritte (Gesamtausbeute 68%) das Diels-Alder-Produkt 30. Ungelöst bleibt hierbei jedoch die Frage der Funktionalisierung an C-6 und C-7 sowie der stereoselektiven Einführung der 17-Methylgruppe. Das gleiche Problem stellt sich bei der Variante nach Jenkins ²³⁾ (Weg 4), die über sechs Stufen in nur 20% Ausbeute zu 31 führt.

Abb. 8

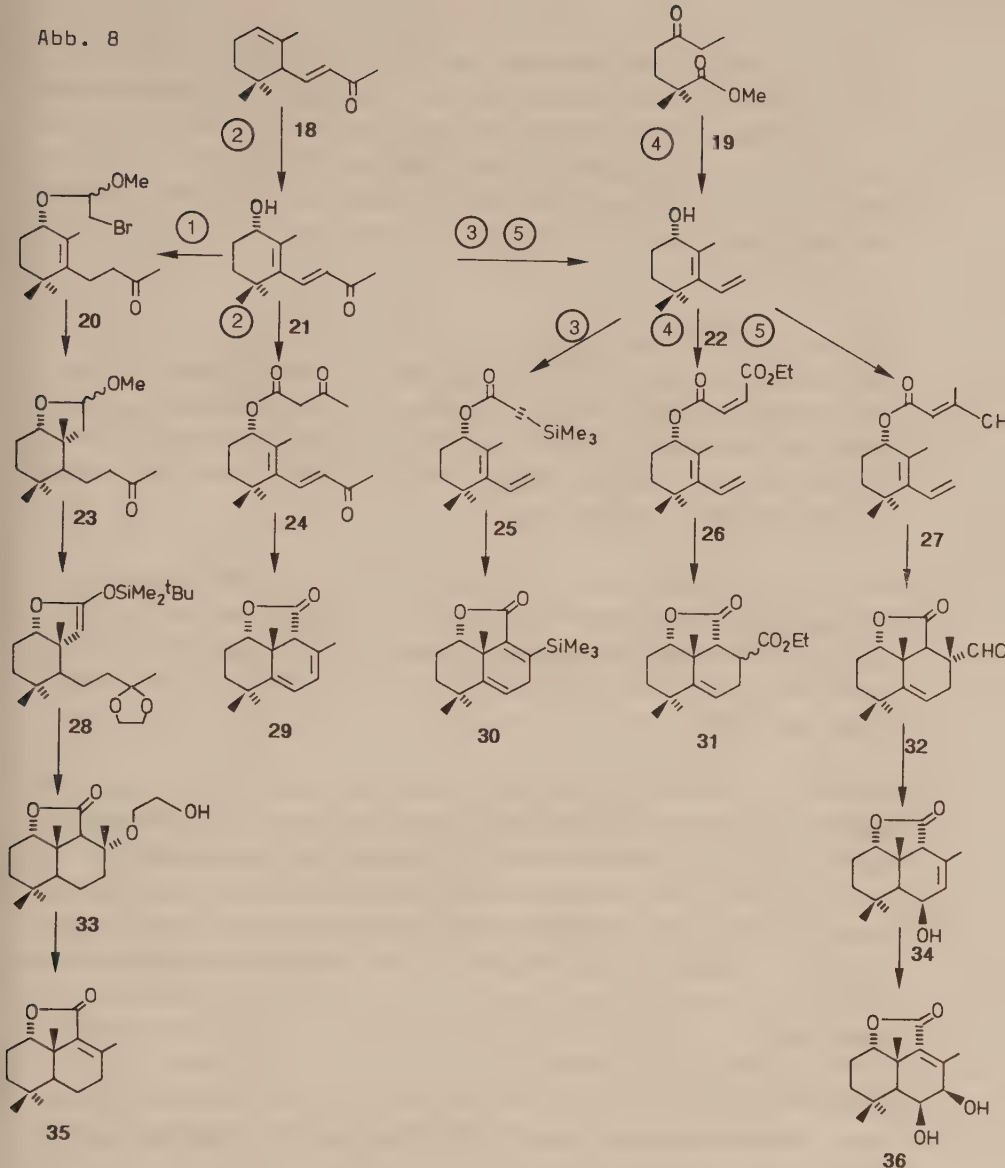
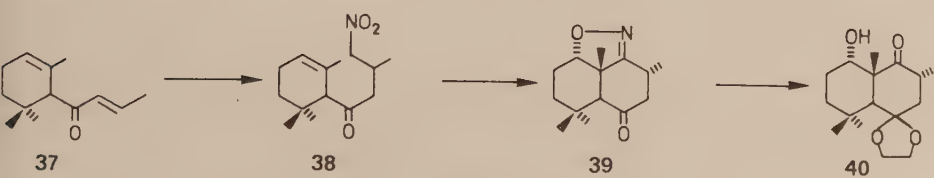


Abb. 9



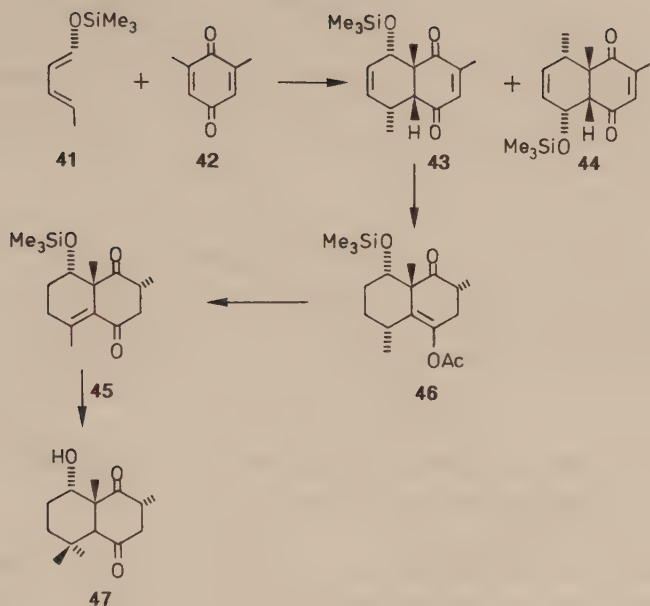
Durch die Wahl eines geeigneteren Dienophils (27) umgeht Ziegler ²⁴⁾ (Weg 5) das Problem der stereoselektiven Methylierung an C-8. Eine Einschränkung erfährt diese Methode allerdings durch die geringe Ausbeute (47%) der Diels-Alder-Reaktion. Die darauffolgenden Reaktionsschritte dieser zehnstufigen Synthese von **36** (Gesamtausbeute 11%) dienen der β -Hydroxylierung an C-6 und C-7.

Die von Koft ²⁵⁾ vorgeschlagene Reaktionssequenz (Weg 2) besteht durch ihre Kürze. In nur drei Stufen (Gesamtausbeute 32%) wird hier der Bicyclus **29** durch intramolekulare Michael-Addition und anschließende Aldol-Kondensation aufgebaut. Möglichkeiten zur weiteren Funktionalisierung wurden allerdings auch hier nicht untersucht.

Ein mechanistisch sehr interessantes Konzept (Weg 1) verfolgt Pattenden ²⁶⁾ zum Aufbau von **35**. Die entscheidenden Schritte sind hier die stereoselektive radikalische Cyclisierung von **20** sowie die anschließende intramolekulare Mukaiyama-Aldol-Reaktion (**28** $\rightarrow$ **33**).

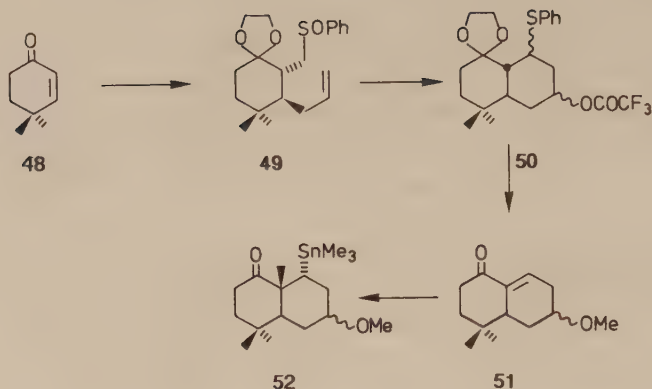
Besondere Beachtung verdient das Verfahren von Barco und Pollini ²⁷⁾ (Abb. 9). Hier werden ausgehend von α -Damascon (**37**) in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition gleichzeitig die Cyclisierung zum trans-verknüpften Dekalinsystem und die 1α -Hydroxylierung bewerkstelligt. Die sehr niedrige Ausbeute (20%) in diesem Reaktionsschritt läßt diese Route allerdings für die weitere Synthese von Forskolin weniger interessant erscheinen.

Sih ²⁸⁾ benutzt im Gegensatz zu Ziegler, Jenkins und Nicolaou eine intermolekulare Diels-Alder-Reaktion zum Aufbau des AB-Systems (Abb. 10). Zwei Faktoren machen diese siebenstufige Synthese von **47** besonders attraktiv.



- 1.) Die mit akzeptabler Ausbeute (57%) ablaufende Diels-Alder-Reaktion liefert das gewünschte Cycloaddukt **43** mit einem Überschuß von 10:1 im Vergleich zu **44**.
- 2.) Der Chloracetylesther von **47** kann enantioselektiv mit Schweineleberlipase hydrolysiert werden (e.e.: 95%).

Nach einem völlig anderen, aber vielstufigen Verfahren, gelangt Neunert ²⁹⁾ ausgehend von **48** über eine Pummerer-Reaktion zu **52** (Abb 11). Auch hier bleiben die Hydroxylierung an C-6 und die Methylierung an C-8 offen.

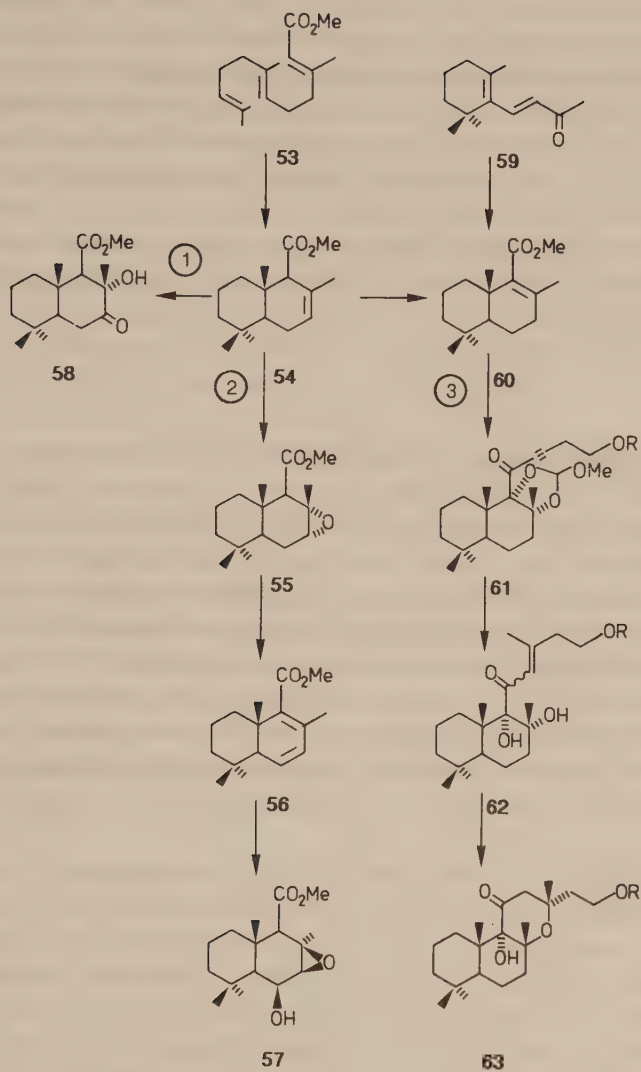


1.6.2. Farnesol als Ausgangsmaterial zur Synthese des AB-Systems von Forskolin

Zur Synthese der 1-Desoxyverbindungen **2** bzw. **3** stellt (E,E)-Farnesol eine geeignete, natürliche Quelle dar. Die biomimetische Cyclisierung³⁰⁾ von **53**, das sich nach Corey³¹⁾ in hoher Ausbeute aus Farnesol darstellen läßt, führt direkt zum transverknüpften **54** (Ausbeuten über 70%). Die Einführung der 1 α -Hydroxygruppe ist bei diesem Verfahren auf chemischem Wege allerdings nicht mehr möglich. Anschließende Oxidation von **54** mit KMnO_4 (Abb. 12; Weg 1) liefert dann direkt das für die Darstellung von **2** bzw. **3** geeignete Dekalinderivat **58**³²⁾.

Das von Ziegler³³⁾ vorgestellte Konzept (Abb. 12; Weg 2) eröffnet darüberhinaus über mehrere Stufen den Zugang zur 6 β ,7 β -Diolstruktur des Forskolins.

Die Arbeit von Ikegami et al.³⁴⁾ verfolgt dagegen ein ganz anderes Ziel. Hier wird unter Vernachlässigung der Substitution an C-6 und C-7 ein eleganter Weg zum Aufbau der Einheit C aufgezeigt. Als Ausgangsverbindung dient der α,β -ungesättigte Methylester **60**, der aus β -Ionon (**59**) hergestellt wird. Eine Alternative zu diesem Verfahren besteht in der Äquilibrierung



von **54**, wie bei McMurry ³⁰⁾ beschrieben. Ausgehend von **60** benötigt Ikegami insgesamt fünf Schritte zur Synthese von **61**, wobei die $8\alpha,9\alpha$ -Diolstruktur durch Hydroxylierung mit Osmiumtetroxid eingeführt wird. Methylierung mit Me_2CuLi und Hydrolyse der Orthoesterschutzgruppe führen dann zu einem 1:1-Gemisch der (E)- und (Z)-Enone **62**. Bemerkenswert ist der stereochemische Verlauf der Cyclisierungsreaktionen: So ergibt die Umsetzung von (E)-**62** mit Phenylselenenylchlorid bevorzugt **63** (7:1), während (Z)-**62** überwiegend das (13R)-Isomere (3:1) von **63** liefert. Diese Befunde stimmen mit eigenen Untersuchungen an ähnlichen Enonen (siehe 3.4.2.) überein. Im Gegensatz dazu wird bei der Cyclisierung mit Quecksilbertrifluoracetat unabhängig vom eingesetzten Enon **62** stets ein Überschuß an **63** isoliert.

1.7. Bewertung der vorgestellten Synthesekonzepte

Der Aufbau eines funktionalisierten AB-Systems, auch in optisch aktiver Form, kann als weitgehend abgeschlossen betrachtet werden. Eine Einschränkung erfahren jedoch einige der teilweise mechanistisch sehr interessanten Synthesen durch ihre Vielstufigkeit und damit verbunden durch ihre geringen Ausbeuten. Während in allen bisherigen Ansätzen die stereospezifische 1α -Hydroxylierung gelöst ist, konnte bisher nur Ziegler ²⁴⁾ ein Konzept vorlegen, das die Darstellung der sterisch anspruchsvollen β -Diolstruktur an C-6 und C-7 ermöglicht.

Ein generelles Problem, nämlich die Synthese der Einheit C, bleibt jedoch bei allen Varianten unberücksichtigt, mit Ausnahme der von Ikegami ³⁴⁾, die erst gegen Ende der vorliegenden Arbeit erschien. Dieser Teilaspekt verdient deswegen außerordentliche Beachtung, weil die ohnehin schon hohe sterische Abschirmung der β -Seite beim Ringschluß zur Einheit C noch einmal vergrößert wird. Dieser Umstand läßt erwarten, daß sich die (8R,13R)-Konfiguration des Forskolins nur mit Schwierigkeiten synthetisch realisieren läßt.

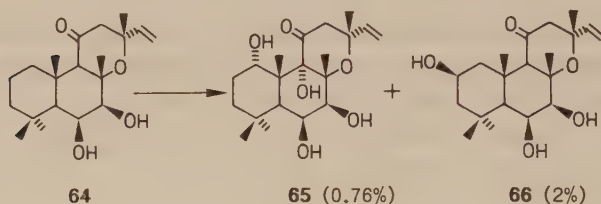
1.8. Ziele der vorliegenden Arbeit

- 1.) Umwandlung von 1,9-Didesoxyforskolin (2) in Forskolin (1) durch chemische bzw. mikrobielle Hydroxylierung.
- 2.) Aufbau der Einheit C mit der "richtigen" Konfiguration durch Ringschluß an C-13. Als Ausgangsverbindung kommt hier ein AB-System in Frage, das entweder durch die vorgestellten Synthesen oder durch Abbau eines geeigneten Forskolin-Derivates leicht zugänglich ist.
- 3.) Entwicklung eines methodisch neuartigen Weges, der die konvergente Synthese eines tricyclischen Labdanditerpens durch Ringschluß an C-8 ermöglicht. Für die Herstellung der einzelnen Fragmente müssen entsprechende Verfahren ausgearbeitet werden.
- 4.) Untersuchung der biomimetischen Einschrittcyclisierung eines geeigneten Triens mit dem Ziel, diese Reaktion zur Synthese des Manoyloxid-Gerüstes nutzbar zu machen.

Die bestimmenden Faktoren für die Formulierung dieser vier Teilaspekte waren die begrenzte Verfügbarkeit von Forskolin und die unzureichenden Synthesemöglichkeiten für tricyclische Labdanditerpene. Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt dabei in der Entwicklung von Methoden zum stereoselektiven Aufbau tetrahydropyranoider Ringsysteme (Einheit C).

Für diese Transformation stehen prinzipiell chemische und mikrobiologische Verfahren zur Verfügung. Die bereits von Khandelwal³⁵⁾ mit einem *Scopuloriopsis*-Stamm durchgeführte 1,9-Dihydroxylierung von 7-Desacetyl-1,9-didesoxyforskolin (64) verläuft allerdings nur mit sehr geringer Ausbeute (Abb. 13).

Abb. 13



Aus diesem Grunde scheint es empfehlenswert, ein kombiniertes chemisch-mikrobiologisches Verfahren anzuwenden, bei dem zuerst die 9 α -Hydroxylierung auf chemischem Wege und dann die 1 α -Hydroxylierung mikrobiell durchgeführt wird.

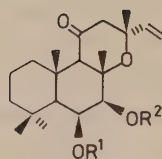
2.1. Versuche zur Darstellung des 9(11)-Enolethers von 2

Der primäre Schritt bei den zahlreichen Varianten zur α -Hydroxylierung von Ketonen ist die Bildung der intermediären Enolate³⁶⁻⁴⁰⁾. Im konkreten Fall besteht also zunächst die Aufgabe darin, das höher substituierte 9(11)-Enolat zu erzeugen. Ein Vergleich der Methoden⁴¹⁻⁴³⁾ zeigt, daß die besten Regioselektivitäten über die Silylenolether⁴⁴⁾ erreicht werden können. Die hierfür untersuchten Verfahren sollen im folgenden vorgestellt werden.

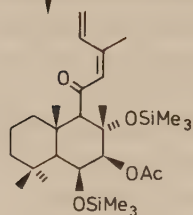
Trifluormethansulfonsäure-trimethylsilylester ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ist als ein Reagenz mit sehr hohem Silylierungspotential ^{45,46}) bekannt, das mit einer Vielzahl von Carbonylverbindungen (Ester, Amide, Ketone) in Gegenwart von Triethylamin oder N-Methylimidazol zu den entsprechenden Enolethern reagiert ^{47,48}). Die Umsetzung von **2** (3 Tage bei 20°C) mit $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ lieferte unter Silylierung der sterisch gehinderten 7-Hydroxygruppe **67b** in quantitativer Ausbeute (Abb. 14). Ein Silylenolether konnte mit diesem Verfahren nicht hergestellt werden.

Unter den "klassischen" House-Bedingungen ^{44a}) zur Bildung von Gleichgewichtsgemischen der regioisomeren Silylenolether aus unsymmetrischen Ketonen (Me_3SiCl , NEt_3 , DMF) erwies sich **2** als äußerst unreaktiv. Nach 40 Stunden bei 130°C konnten nur 5% des Silylenolethers **68a** (Abb. 14) neben 45% **67b** und 35% nicht umgesetztem 1,9-Didesoxyforskolin (**2**) isoliert werden. **67c** lieferte unter ähnlichen Bedingungen **68b** in 27% Ausbeute. Die Lage der enolischen Doppelbindung in **68a** und **68b** ist durch die olefinischen 12-H-Signale bei $\delta=4.62$ und 4.60 sowie die 9-H-Signale bei $\delta=2.11$ und 2.01 eindeutig geklärt.

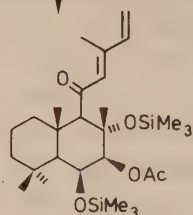
Trimethylsilyl-essigsäureethylester - Tetrabutylammoniumfluorid (ETSA - TBAF) ist von I.Kuwajima ⁴⁹) als Silylierungsreagenz unter nahezu neutralen Bedingungen eingeführt worden. Unsymmetrische Ketone liefern mit diesem System bei -78°C bevorzugt die kinetisch deprotonierten Produkte, während bei höheren Temperaturen Gleichgewichtsgemische der regioisomeren Silylenolether isoliert werden. Die Reaktion von **2** in Dioxan ergab bei 100°C mit einem Überschuß ETSA und 0.4 Äquivalenten TBAF nach 160 Minuten ein Gemisch aus **67a** (25%), **67c** (13%) und **68b** (53%). Offensichtlich findet hier vor der Silylierung eine Wanderung des Acetylrestes über eine Orthoester-Zwischenstufe von der 7-O- in die 6-O-Position statt. Diese leichte Umlagerung ist charakteristisch für die verschiedenen Forskolinderivate ²). Die Stellung der Acetylgruppe bei **67a**, **67c** und **68b** kann aus dem ¹H-NMR-Spektrum anhand der Tieffeldverschiebung des 6-H-Signals bei $\delta=5.5$ -5.7 abgelesen werden.



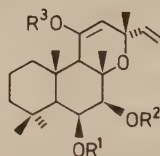
	R ¹	R ²
2	H	Ac
67a	Ac	H
67b	SiMe ₃	Ac
67c	Ac	SiMe ₃



70a



69a



68	R ¹	R ²	R ³
a	SiMe ₃	Ac	SiMe ₃
b	Ac	SiMe ₃	SiMe ₃
c	H	Ac	SiMe ₃
d	SiMe ₃	Ac	Si ^t BuMe ₂
e	SiMe ₃	Ac	Me
f	Ac	SiMe ₃	Si ^t BuMe ₂
g	Ac	SiMe ₃	Me
h	SiMe ₃	H	Si ^t BuMe ₂

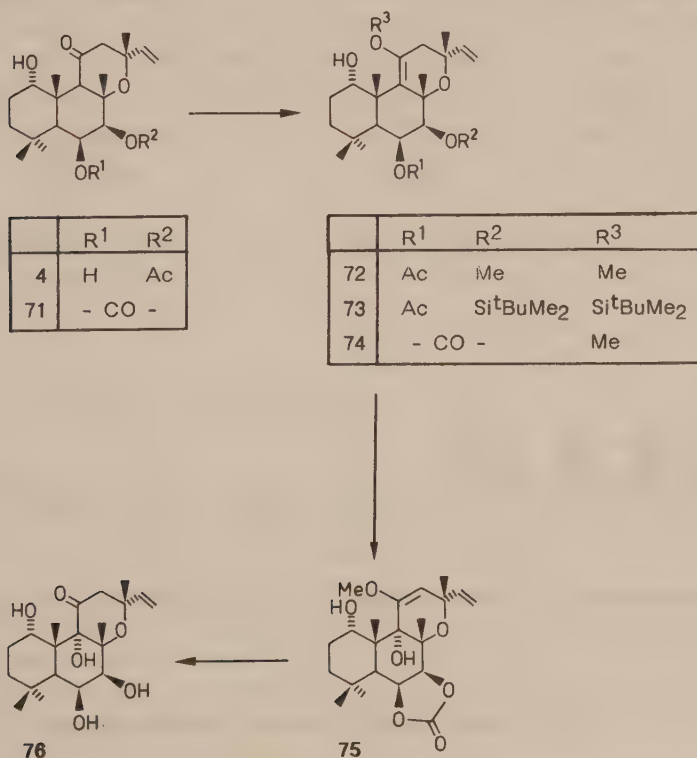
Miller und McKean ⁵⁰⁾ verwenden Iodtrimethylsilan, eines der stärksten Silylierungsreagenzien, und Hexamethyldisilazan (HMDS) zur Darstellung überwiegend thermodynamischer Silylenolether. Aus der Umsetzung von 2 mit Me₃SiI und HMDS bei -10°C in Dichlormethan konnten nach 2 Stunden bei Rt und an-

schließender Aufarbeitung **68a** (9%), **68c** (51%) und 24% eines 4:1-Gemisches (^1H -NMR) der Spaltprodukte **69a** und **70a** gewonnen werden (Abb. 14). Letztere werden in Abschnitt 3.2. noch Gegenstand ausführlicher Untersuchungen sein und brauchen daher an dieser Stelle nicht weiter besprochen zu werden.

Festzuhalten bleibt, daß bei keinem dieser Verfahren auch nur Spuren eines 9(11)-Silylenolethers isoliert werden konnten. Offensichtlich ist die Abstraktion des 9-H ein energetisch ungünstiger Prozeß.

Zu Beginn des Jahres 1987 publizierte Hrib ⁵¹⁾ eine Arbeit, in der Darstellung und Oxidation von 9(11)-Enolethern aus 9-Desoxyforskolin (**4**) (Abb. 15) beschrieben werden.

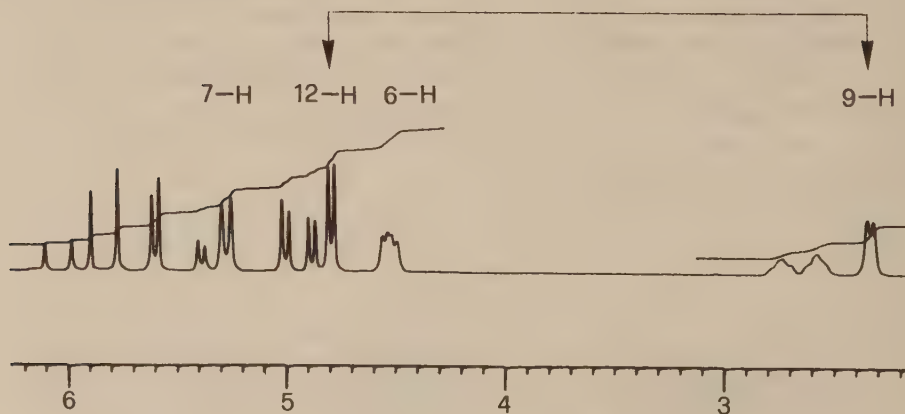
Abb. 15



Die ausschließliche Bildung des 9(11)-Enolats von **4** gelingt nach Hrib unter typisch kinetischen Bedingungen durch Umsetzung mit KH in THF, wobei das intermediäre Kaliumenolat mit tert -Butyldimethylsilylchlorid oder Dimethylsulfat abgefangen wird. Auch hier erfolgt als erstes eine Wanderung der Acetylgruppe. Das in dieser Hinsicht vorteilhaftere cyclische Carbonat **71** läßt sich mit 62% Ausbeute zum Methylenolether **74** umsetzen. Anschließend Oxidation und Transformation der funktionellen Gruppen machen Forskolin (**1**) in einer Gesamtausbeute von 12% zugänglich. Die Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf 1,9-Didesoxyforskolin (**2**) führte zu gänzlich anderen Ergebnissen.

Zur Vermeidung der Acetylgruppenwanderung wurden für die eigenen Untersuchungen die Trimethylsilylether **67b** und **67c** gewählt. Die Reaktion von **67b** mit KH in THF lieferte nach Abfangen des Kaliumenolats mit tert -Butyldimethylsilylchlorid 62% des 11(12)-Silylenolethers **68d** und 17% des bei der Aufarbeitung entstehenden Hydrolyseproduktes **68h** (Abb. 14). Die Umsetzung des Enolats von **67b** mit Dimethylsulfat ergab den 11(12)-Methylenolether **68e** in 73% Ausbeute. Die Lage der enolischen

Abb. 16



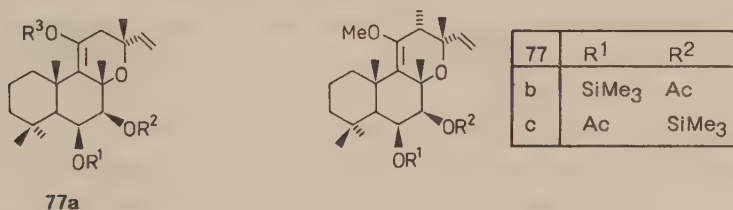
80 MHz ^1H -NMR Spektrum von **68d** in C_6D_6 (Bereich von $\delta=2.1-6.2$)

Doppelbindungen kann auch hier wieder aus den ^1H -NMR-Spektren entnommen werden. Abb. 16 zeigt für **68d** deutlich die Signale von 9-H und 12-H sowie die allylische Kopplung zwischen ihnen. Der umgelagerte Silylether **67c** ließ sich unter analogen Bedingungen problemlos zu den kinetischen Enolethern **68f** (86%) und **68g** (94%) umsetzen.

Die bei der Reaktion mit Dimethylsulfat ebenfalls in sehr geringen Mengen (4%) auftretenden 12-C-Alkylierungsprodukte **77b** und **77c** (Abb. 17) besitzen zwar die 9(11)-Enolether-Struktur, sind aber aufgrund der zusätzlichen Methylgruppe an C-12 für die weitere Untersuchung ungeeignet.

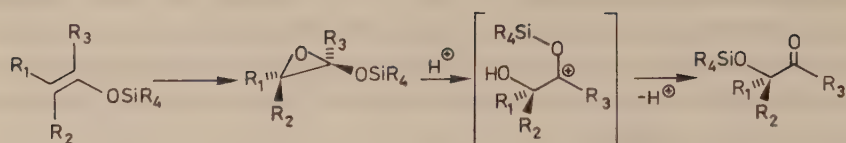
Diese Ergebnisse bestätigen eindrucksvoll die eigenen vorhergehenden Untersuchungen, daß nämlich die Bildung eines 9(11)-Enolethers vom Typ **77a** (Abb. 17) unter Abstraktion des 9α -H im Falle des 1,9-Didesoxyforskolinins (**2**) ein äußerst ungünstiger Prozeß ist.

Abb. 17



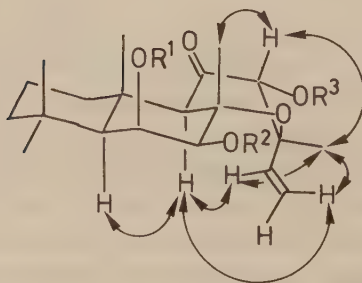
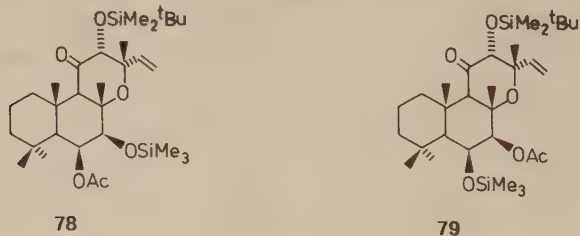
2.2. Oxidation der Enolether

Als Oxidationsmittel für Enolether sind bisher Chromsäuredichlorid ⁵²⁾, OsO₄ - N-Methylmorpholin-N-oxid ⁵³⁾, Triphenylphosphitozonid ^{54,55)} und m-Chlorperoxybenzoesäure ^{56,57)} verwendet worden. Eine präparative Bedeutung kommt allerdings nur der m-Chlorperoxybenzoesäure (MCPBA) zu. Wie Paquette ⁵⁸⁾ experimentell bestätigen konnte, läuft die Oxidation über ein intermediäres Epoxid, das unter 1,4-Silylumlagerung ^{59,60)} in ein α -Silanyloxyketon zerfällt (Abb. 18).



Hrib 51) oxidierte den Methylenolether **74** problemlos mit MCPBA, während der entsprechende Silylenolether **73** unter den Reaktionsbedingungen stabil war. Auch diese Befunde konnten mit analogen Derivaten des 1,9-Didesoxyforskolin (2) nicht verifiziert werden. Die Oxidation von **68f** (Abb. 14) mit Kaliumcarbonat-gepufferter MCPBA in Dichlormethan lieferte erwartungsgemäß das 12 α -Silanyloxyketon **78** (Abb. 19) mit 43% Ausbeute; 40% nicht umgesetztes **68f** wurden wiedergewonnen. Unter analogen Bedingungen wurden aus der Oxidation von **68d** (Abb.14) 31% **79** isoliert. Die Struktur eines weiteren, bei dieser Reaktion auftretenden Produktes wurde nicht aufgeklärt.

Abb. 19



Ausführliche NOE-Untersuchungen der Silanyloxyketone **78** und **79** belegen weiterhin, daß der Ring C nach der Substitution in der 12 α -Stellung eine Boot- bzw. Twist-Konformation einnimmt (Abb. 19) mit einer frei um die C-13 - C-14 Achse rotierenden Vinylgruppe. Im Gegensatz zu den Silylenolethern **68f** und **68d** reagierten die Methylenolether **68e** und **68g** (Abb. 14) zu komplexen Gemischen, aus denen keine einheitlichen Oxidationsprodukte mehr isoliert werden konnten.

2.3. Schlußfolgerung

Im Unterschied zum 9-Desoxyforskolin (**4**) ist die Bildung eines 9(11)-Enolats beim 1,9-Didesoxyforskolin (**2**) zumindest mit den bisher untersuchten Methoden nicht möglich. Eine denkbare Erklärung für die leichtere Abstraktion des 9 α -H bei **4** könnte eine zwischen der 1 α -Hydroxygruppe und dem Carbonylsauerstoff stattfindende Komplexierung des Kaliumkations sein, so daß das Hydridanion genau in die richtige Position zur Abstraktion des 9 α -H dirigiert wird. Gründe für das unterschiedliche Verhalten bei der Oxidation sind bisher nicht bekannt.

Als Schlußfolgerung bleibt festzuhalten, daß bei der kombinierten chemisch-mikrobiellen Umwandlung von 1,9-Didesoxyforskolin (**2**) in Forskolin (**1**) die Reihenfolge

- 1.) 1 α -Hydroxylierung mit mikrobiologischen Verfahren
- 2.) 9 α -Hydroxylierung auf chemischem Wege

eingehalten werden muß.

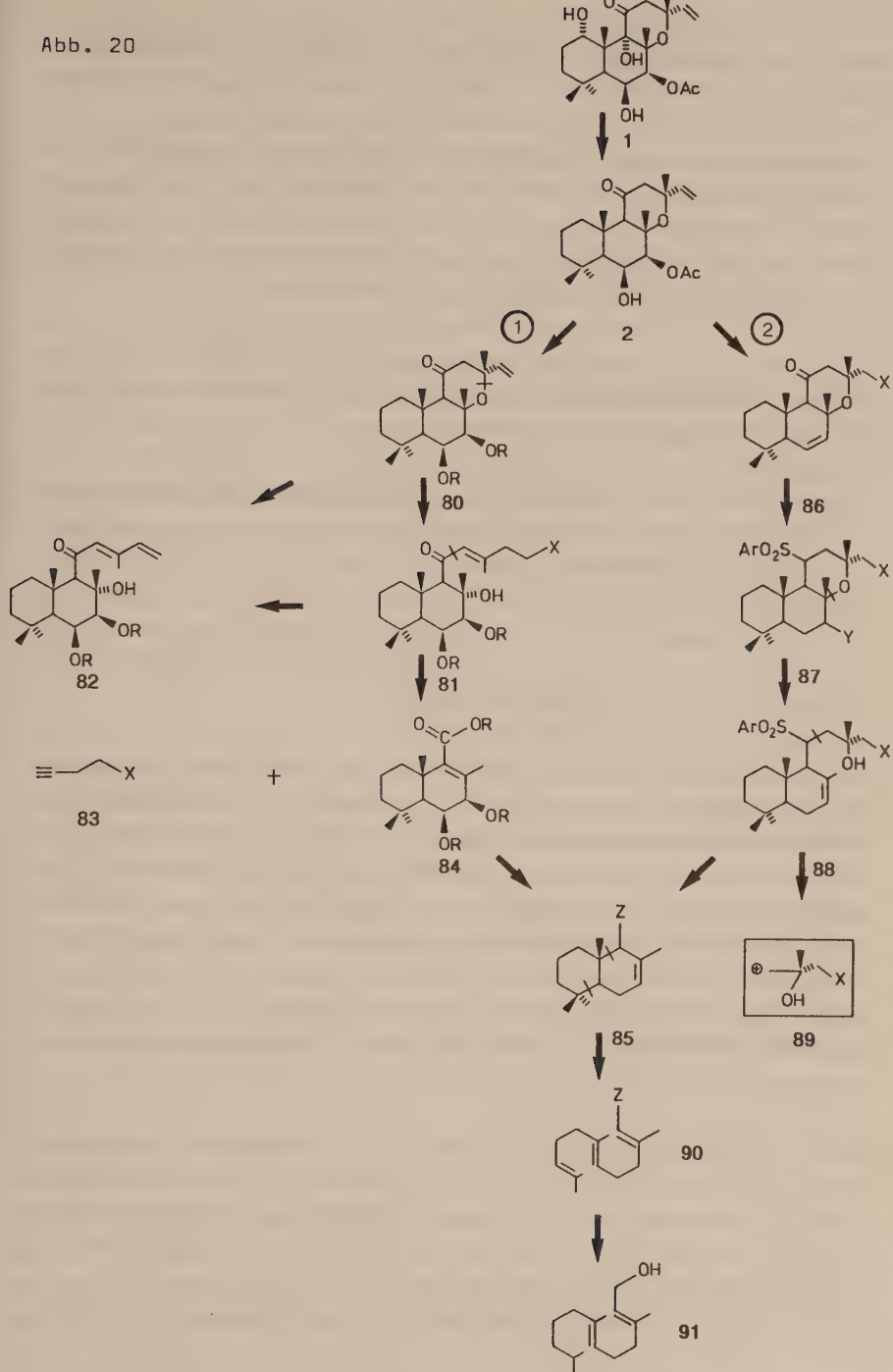
3. 1,9-Didesoxyforskolin (2) durch Ringschluß an C-13

3.1. Syntheseplanung für tricyclische Labdanditerpene

Je komplexer das Zielmolekül ist, desto wichtiger ist ein logisch aufgebauter Syntheseplan, der in möglichst wenigen Schritten zur Zielstruktur führen sollte. Diese Forderung kann unter anderem durch eine konvergente Syntheseplanung erfüllt werden. Das Prinzip der konvergenten Synthese ist dabei im Gegensatz zur linearen Führung der Aufbau aus Fragmenten ⁶¹⁾. Dadurch werden die zahlreichen Transformationen an einer schon weit aufgebauten Vorstufe während einer klassischen "Schritt für Schritt"-Synthese (divergent) mit entsprechenden Ausbeuteverlusten vermieden. Als Kriterium für die Güte eines Synthesepplans gilt neben der Anzahl der Schritte auch seine Variabilität.

3.1.1. Weg 1: Ringschluß an C-13

Schlüsselbaustein einer auf Farnesol (91) basierenden Synthese ist das 1,9-Didesoxyforskolin (2). "Functional group interconversion" (FGI) von 2 zu 80 (Abb. 20) und Bindungsbruch an C-13 führen zu den zentralen Zwischenstufen 81 bzw. 82, die durch FGI ineinander umwandelbar sind. Die den Synthonen entsprechenden Syntheseäquivalente werden jeweils in den einzelnen Abschnitten vorgestellt. Durch einen weiteren Schnitt zwischen C-11 und C-12 des α,β -ungesättigten Ketons 81 wird die "Seitenkette" abgespalten und auf die für X=OH käufliche Butinverbindung 83 ³⁴⁾ zurückgeführt. Der bicyclische Ester 84 ist als 1 α -Hydroxyverbindung 36 (Abb. 8) nach dem Verfahren von Ziegler ²⁴⁾ darstellbar, kann jedoch über die angegebene Sequenz auch aus Farnesol (91) abgeleitet werden. Die 9 α -Hydroxylierung verdient besondere Beachtung, weil diese in den tricyclischen Systemen nicht mehr möglich ist, wie die eingehenden Untersuchungen in 2.2. belegt haben. Dagegen kann die Hydroxylierung auf der Stufe der bicyclischen Verbindungen 84 bzw. 60



(Abb. 12) problemlos mit Osmiumtetroxid ³⁴⁾ durchgeführt werden.

Unter dem besonderen Aspekt der kritischen Cyclisierung zur Einheit C bietet sich eine zweite Variante für eine bicyclische Zwischenstufe an, nämlich die Spaltung von 2 zu dem schon erwähnten Dienon 82. Für die Beschränkung auf diesen partialsynthetischen Ansatz sprechen zwei Argumente:

- 1.) Synthesen bicyclischer Systeme vom Typ 84 bzw. 60 (Abb. 12) einschließlich Hydroxylierung sind mittlerweile in der Literatur hinreichend bekannt.
- 2.) Es existieren keine Untersuchungen über die Cyclisierung zur Einheit C durch Ringschluß an C-13 in Gegenwart sämtlicher funktioneller Gruppen.

3.1.2. Weg 2: Ringschluß an C-8

Die einzige vorgegebene Bedingung war auch hier wieder die Rückführung der Zielstruktur auf Farnesol (91). Die Zwischenstufen dieses neuartigen Konzeptes sind im Unterschied zum Synthesepfad 1 bisher noch nicht Gegenstand präparativer Arbeiten gewesen. Ausgangspunkt der Überlegungen war die schon in 1.6. (Abb. 7) beschriebene stereospezifische Cyclisierung von Manöol (9) zu Manoyloxid (13), bei der Ito ²¹⁾ prinzipiell zeigen konnte, daß die Konfiguration an C-13 auch die an C-8 zu induzieren vermag, trotz der dabei zunehmenden sterischen Spannung des Gesamtsystems.

Die retrosynthetische Analyse zeigt, daß bei diesem Konzept die 6,7-Diolgruppierung erst am Ende der Synthese durch eine Prevost-Woodward-Hydroxylierung ⁶²⁻⁶⁴⁾ eingeführt wird (86→2). Durch zweimalige FGI gelangt man von 2 zur Vorstufe 87, die durch Bindungsbruch an C-8 in den Schlüsselbaustein 88 übergeführt wird. Erneuter Bindungsbruch, jetzt zwischen C-11 und

C-12, liefert die Fragmente **85** und **89**. Die Darstellung geeigneter Syntheseäquivalente für das Syntheton **89** wird in 4.2. eingehend behandelt. Die bekannten Bicyclofarnesylderivate vom Typ **85** lassen sich in wenigen Schritten aus Farnesol (**91**) gewinnen.

3.1.3. Ein Vergleich der Synthesekonzepte

Der Syntheseplan 1 zeichnet sich besonders durch die leichte Einführbarkeit der 9 α -Hydroxygruppe aus. Während bereits mehrere Synthesen den Zugang zu funktionalisierten AB-Systemen eröffnet haben, ist der Ringschluß zur Einheit C durch Addition der 8 α -Hydroxygruppe an die Δ^{12} -Doppelbindung bisher nur wenig untersucht. Eine Einschränkung erfährt dieses Konzept möglicherweise durch seinen divergenten Charakter. Sämtliche Transformationen werden an dem ursprünglich hergestellten Dekalinsystem durchgeführt.

Im Gegensatz dazu erfolgt beim Syntheseplan 2 der Aufbau des Labdangerüstes im Sinne einer konvergenten Synthese aus den Fragmenten **85** und **89**. Auf der Stufe der tricyclischen Verbindung **87** werden außer der Hydroxylierung in Position 6 und 7 nur noch Schutzgruppentransformationen durchgeführt. Ein besonders reizvoller Aspekt dieses Synthesekonzeptes ist, daß durch Verwendung optisch aktiver Synthone **89** und anschließender Trennung der Diastereomeren leicht enantiomerenreine Produkte erhalten werden können. Demgegenüber dürften die 9 α -Hydroxylierung und die Erzeugung der richtigen Konfiguration an C-8 größere Probleme bereiten als bei Weg 1.

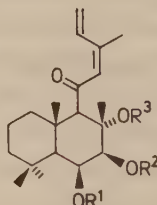
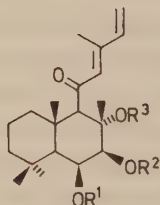
Insgesamt bestechen beide Varianten durch die Vielzahl der Möglichkeiten, zu tricyclischen und auch optisch aktiven Labdanditerpenen zu gelangen.

3.2. Spaltung von 1,9-Didesoxyforskolin (2)

Die Ausbeuten der Dienone **69a** und **70a**, die in 2.1. als Nebenprodukte (24%) bei der Umsetzung von **2** mit Me_3SiI - HMDS entstanden, ließen sich durch Temperaturerhöhung (40 °C) und Verlängerung der Reaktionszeit (4 Stunden) auf 66% steigern. Als Nebenprodukt wurden lediglich ca. 5% **68a** (Abb. 14) beobachtet.

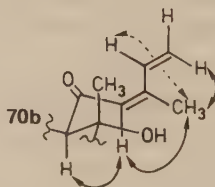
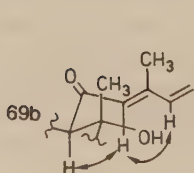
Im Hinblick auf die anstehenden Cyclisierungsreaktionen mußten nun geeignete Bedingungen zur selektiven Abspaltung der Trimethylsilylgruppe an C-8 gefunden werden. Tetrabutylammoniumfluorid als Standardreagenz für die Spaltung von Silylthern ^{65,66}) versagte hier, da außer den Silylresten auch die Acetylgruppe durch das stark nucleophile Fluoridanion abgespalten wurde. Neben 55% eines Gemisches (3:1; ^1H -NMR) der Triole **69c** und **70c** wurden nur 14% an **69b** und **70b** (Abb. 21) gefunden. Völlig selektiv dagegen verlief die Reaktion unter sauren Bedingungen ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH} = 3:1 + 0.1$ Äquivalente Cam-

Abb. 21



69	R ¹	R ²	R ³
a	SiMe ₃	Ac	SiMe ₃
b	SiMe ₃	Ac	H
c	H	H	H

70	R ¹	R ²	R ³
a	SiMe ₃	Ac	SiMe ₃
b	SiMe ₃	Ac	H
c	H	H	H

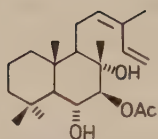


phersulfonsäure). Ein durch Filtration an Kieselgel nur grob vorgereinigtes Gemisch von **69a** und **70a** lieferte unter den genannten Reaktionsbedingungen mit 73% Ausbeute (bezogen auf **2**) **69b** und **70b**, die sich problemlos trennen ließen. Der Beweis, daß tatsächlich die 8α -Hydroxygruppe freigesetzt wurde, konnte NMR-spektroskopisch erbracht werden. Während ein Protonenspektrum von **2** in Aceton- d_6 , in dem die Austauschgeschwindigkeiten stark herabgesetzt sind, deutlich die Kopplung zwischen 6-H und 6-OH zeigte, fehlte diese bei **69b** und **70b**.

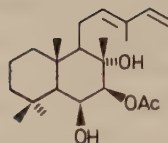
Sowohl Konfiguration als auch Konformation der Dienoneinheiten konnten durch NOE-Differenzspektroskopie ⁶⁷⁾ ermittelt werden. Starke Nuclear-Overhauser-Effekte bei **69b** zwischen 9-H und 12-H sowie zwischen 12-H und 14-H belegen die E-Konfiguration und die in Abb. 21 angegebene Vorzugskonformation. Unterstützt wird die Annahme einer planaren Anordnung des Chromophors in **69b** durch die intensive Bande ($\epsilon=22000$) des $\pi-\pi^*$ -Überganges bei 270 nm im UV-Spektrum. Eine analoge Untersuchung von **70b** zeigte dagegen starke NOE-Effekte sowohl zwischen 9-H und 12-H als auch zwischen 12-H und CH_3-16 . Dieser Befund bestätigt die Z-Konfiguration der Δ^{12} -Doppelbindung und die S-cis ($O=C-C(=C)$)-Konformation. Die Dieneinheit selbst liegt dagegen bevorzugt in der S-trans-Konformation vor, wie aus dem NOE-Effekt zwischen CH_3-16 und 15-H hervorgeht. Eine sehr schwache Wechselwirkung zwischen CH_3-16 und 14-H mag auch auf eine kleine Menge der S-cis Konformeren hinweisen. Die starke Tieffeldverschiebung des 14-H von $\delta=6.32$ bei **69b** zu $\delta=7.59$ bei **70b** durch die benachbarte anisotrope Carbonylgruppe belegt den Strukturvorschlag für **70b** in Abb. 21 ebenso wie das UV-Spektrum mit einer intensiven Bande ($\epsilon=13000$) bei 272 nm ⁶⁸⁾.

Während die 12,14-Dieneinheit als charakteristisches Strukturmerkmal der Abienole **14** und **15** ⁶⁹⁻⁷¹⁾ (Abb. 3) in zahlreichen Naturstoffen auftritt, ist die hier vorgestellte Dienoneinheit bisher noch nicht beschrieben worden. Bemerkenswert sind die in jüngster Zeit isolierten Abienole **92** ⁷²⁾ und **93** ⁷³⁾, die in der Einheit B ein zum Forskolin (**1**) analoges Substitutionsmuster aufweisen (Abb 22).

Abb. 22



92

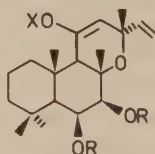


93

3.3. Versuche zur direkten Cyclisierung von 69 und 70

Sämtliche Versuche, **69a** und **70a** in Gegenwart von Säure (unter Abspaltung des 8-Trimethylsilylethers) bzw. **69b** in Gegenwart von Base zu cyclisieren, mißlangen. Möglicherweise werden die dabei auftretenden Enolate vom Typ **94** (Abb. 23) direkt wieder zum Ausgangsmaterial geöffnet. Zur Vermeidung dieser gleichgewichtsbedingten Rückreaktion wurde im folgenden versucht, die intermediären Enolate mit elektrophilen Reagenzien abzufangen.

Abb. 23



94

Organoselenverbindungen mit dem elektrophilen Phenylselenylrest ("PhSe⁺") sind eine Gruppe von Verbindungen, die mit Enolaten unter Bildung von α -Selenoketonen reagieren. Seebach ⁷⁵⁾ und Liotta ⁷⁶⁾ gelang es auf diesem Wege, Enolate, die bei einer nucleophilen Addition an aktivierte Doppelbindungen entstanden waren, abzufangen.

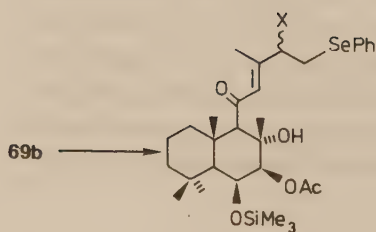
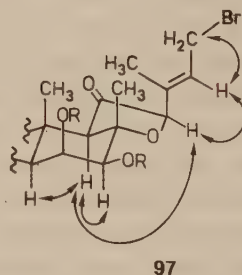
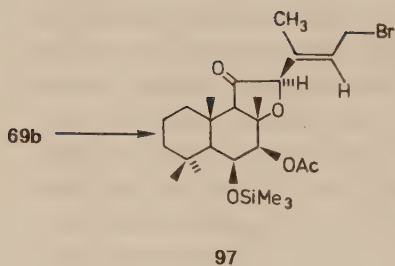
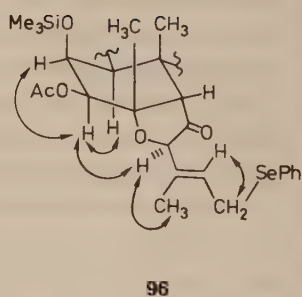
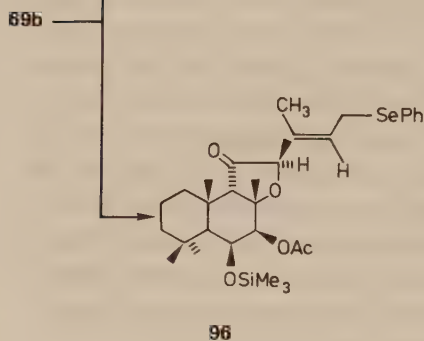
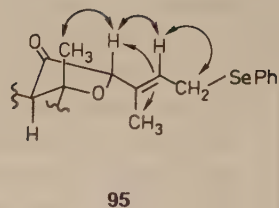
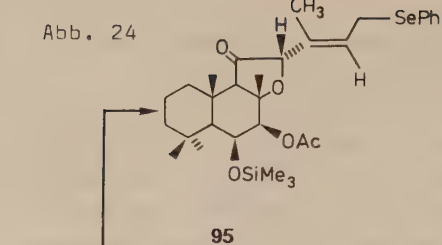
Die Reaktion von 69b mit N-Phenylselenophthalimid 77-79) in Gegenwart von 0.1 Äquivalenten Camphersulfonsäure führte hauptsächlich zu zwei sehr empfindlichen Produkten, die unter den Aufarbeitungsbedingungen teilweise wieder in das Ausgangs-

material zerfielen. Die Ausbeuten lagen dementsprechend bei 21% für **95** und bei nur 7% für **96** (Abb. 24).

Die Position des Selanylrestes von **95** konnte aus der ^{13}C , ^{77}Se -Kopplung ($J = -57.8$ Hz, ^{77}Se : 7.58%, $I = 1/2$) ⁸⁰⁾ des C-15-Signals bei $\delta = 24.9$ bestimmt werden. Das Singulett für 12-H bei $\delta = 4.06$ im ^1H -NMR- und das C-12-Signal bei $\delta = 81.9$ im ^{13}C -NMR-Spektrum (CH im DEPT-Spektrum) läßt sich nur mit der Annahme eines fünfgliedrigen Ringes C vereinbaren. Die tiefe Lage des C-8-Signals bei $\delta = 79.4$ (Etherbildung) spricht ebenfalls für einen Tetrahydrofuranring, da die chemischen Verschiebungen ähnlicher Verbindungen ⁶⁹⁾ mit einem sechsgliedrigen Ring C im Bereich von $\delta = 74$ liegen. Für die Ableitung der Struktur von **96** gelten entsprechende Überlegungen. Die stereochemische Beziehung zwischen **95** und **96** konnte durch NOE-Differenzspektroskopie ermittelt werden (Abb. 24). Besonders aufschlußreich waren hier die Nuclear-Overhauser-Effekte zwischen 12-H und CH_3 -17 in **95** sowie zwischen 12-H und 7-H in **96**.

Bei der Umsetzung von **69b** mit Phenylselenenylbromid entstand ein komplexes Reaktionsgemisch, aus dem in sehr geringen Ausbeuten nach mehrfachen Trennungen zwei einheitliche Substanzen gewonnen wurden. Der Hauptkomponente (8%), die aus einer nucleophilen Addition des Bromids an die terminale Doppelbindung resultiert, wurde dabei die Struktur **97a** (Abb. 24) zugeordnet. Für das Nebenprodukt **97b** (4%), das über ein analoges Grundgerüst verfügt, konnte die Stereochemie an C-12 und an der Doppelbindung aufgrund der geringen zur Verfügung stehenden Mengen nicht mehr bestimmt werden.

Einen deutlich anderen Verlauf nahm die Reaktion von **69b** mit Phenylselenenylchlorid ^{81,82)} und Pyridin in Dichlormethan unter den bei Liotta ⁷⁶⁾ angegebenen Bedingungen. Hier entstanden ursprünglich zwei Produkte (nach DC vollständiger Umsatz nach 2 Stunden bei 20°C), die jedoch beim Versuch der Aufarbeitung wieder in das Edukt **69b** (65%) und in ein 1:1-Diastereomerengemisch von **98a** (14%) zerfielen. Wurde der Versuch stattdessen mit Pyridin- d_5 in Deuteriochloroform durchgeführt



98	X
a	OH
b	Cl

und NMR-spektroskopisch verfolgt, war nach zwei Stunden deutlich das 12-H als breites Singulett bei $\delta=6.20$ zu sehen sowie ein Signalkomplex bei $\delta=4.38$, der einem allylischen CHCl -Proton entsprach. Die Signale für die Δ^{14} -Doppelbindung dagegen fehlten.

Aus dieser Studie lassen sich wichtige Rückschlüsse auf den Ablauf der Reaktion ziehen. Der primäre Schritt ist dabei die elektrophile Addition des Selenierungsreagenzes an die terminale Doppelbindung, wobei die instabile Zwischenstufe **98b** entsteht. Diese kann unter Eliminierung wieder in die Ausgangsprodukte zerfallen oder durch Reaktion mit Wasser in die Alkohole **98a** übergehen. Die Bildung von **95** bzw. **96** läßt sich durch einen $\text{S}_{\text{N}}2'$ -artigen Angriff ⁸³⁾ der 8α -Hydroxygruppe auf C-12 einer derartigen Zwischenstufe oder eines entsprechenden Selenoniumions erklären.

3.4. Methoden zum zweistufigen Aufbau der Einheit C

Für einen erfolgreichen Aufbau der sechsgliedrigen Einheit C kann der oben geschilderte Prozeß unterdrückt werden, indem die terminale Doppelbindung zunächst geschützt und damit der primären elektrophilen Addition entzogen wird.

3.4.1. Epoxidierung - Cyclisierung

Als geeignete Methode zur selektiven Blockierung der terminalen Doppelbindung kommt die Epoxidierung mit m-Chlorperoxybenzoesäure in Frage, da diese aufgrund ihrer zu geringen Elektrophilie die Doppelbindungen α,β -ungesättigter Ketone in der Regel ⁸⁴⁾ nicht angreift. Im speziellen Falle von **69b** und **70b** sollte eine elektrophile Addition an die Δ^{12} -Doppelbindung besonders ungünstig sein, weil die Konjugation der Dienon-Einheit dadurch zerstört würde.

Als Hauptprodukte (48%) wurden daher erwartungsgemäß die an C-14 diastereomeren Epoxide **99a** und **99b** gefunden (Abb. 25). Die aus einer Addition an die Δ^{12} -Doppelbindung resultierende Verbindung **101** konnte dagegen nur mit einer Ausbeute von 6% isoliert werden. Das ebenfalls auftretende fünfgliedrige Cyclisierungsprodukt **100** (31%) läßt sich analog zu den Organoselenverbindungen **95** und **96** über einen S_N2' -Mechanismus (Abb. 25)

Abb. 25

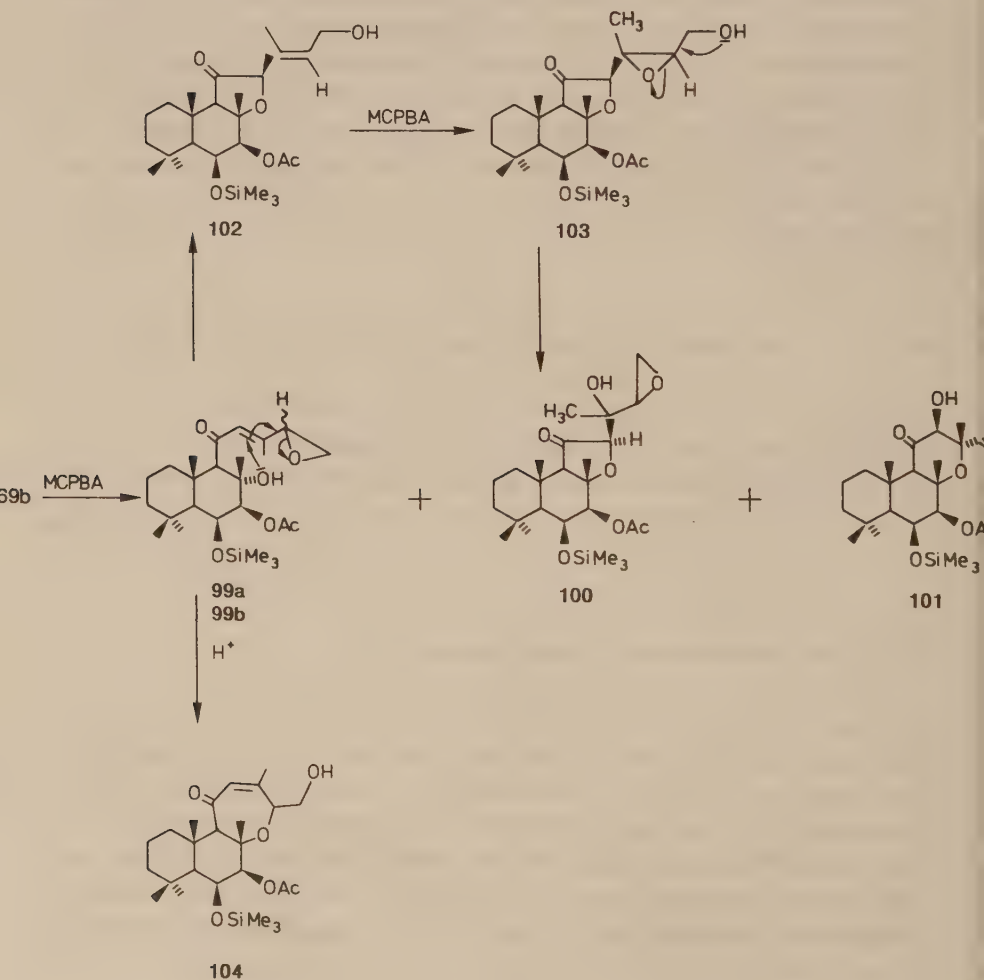
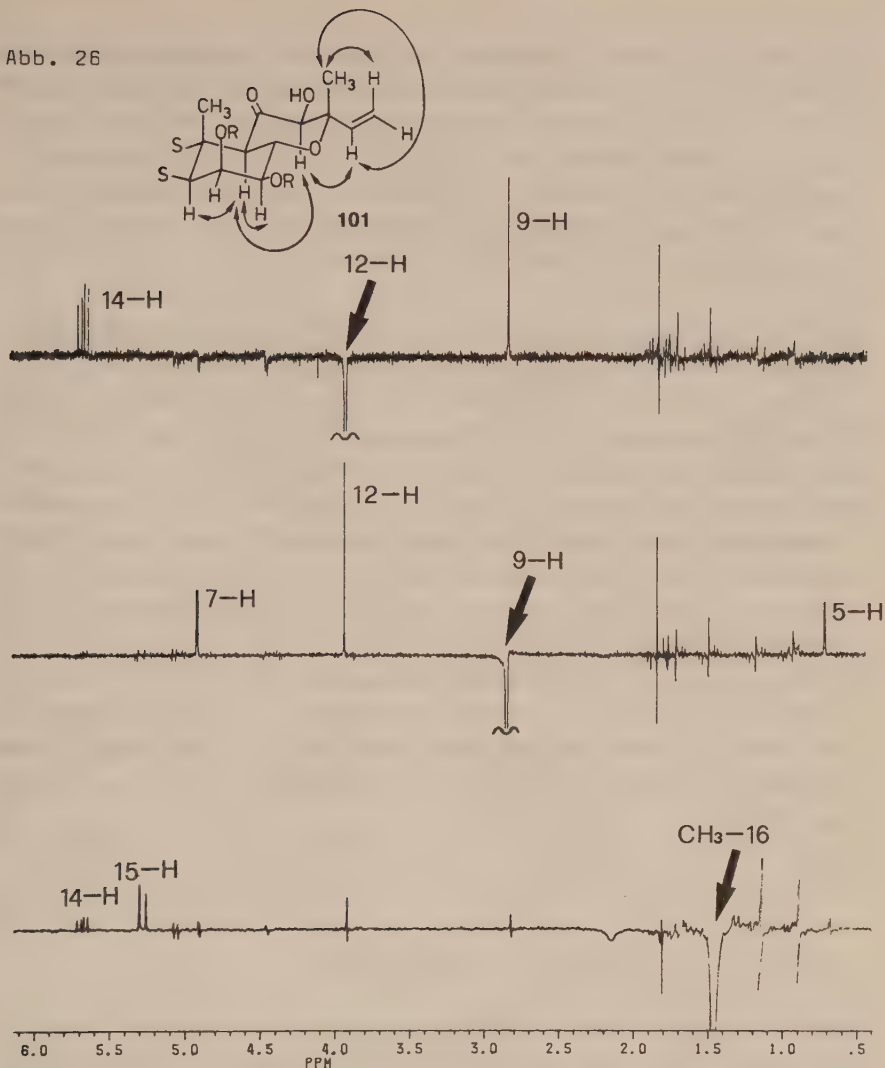


Abb. 26



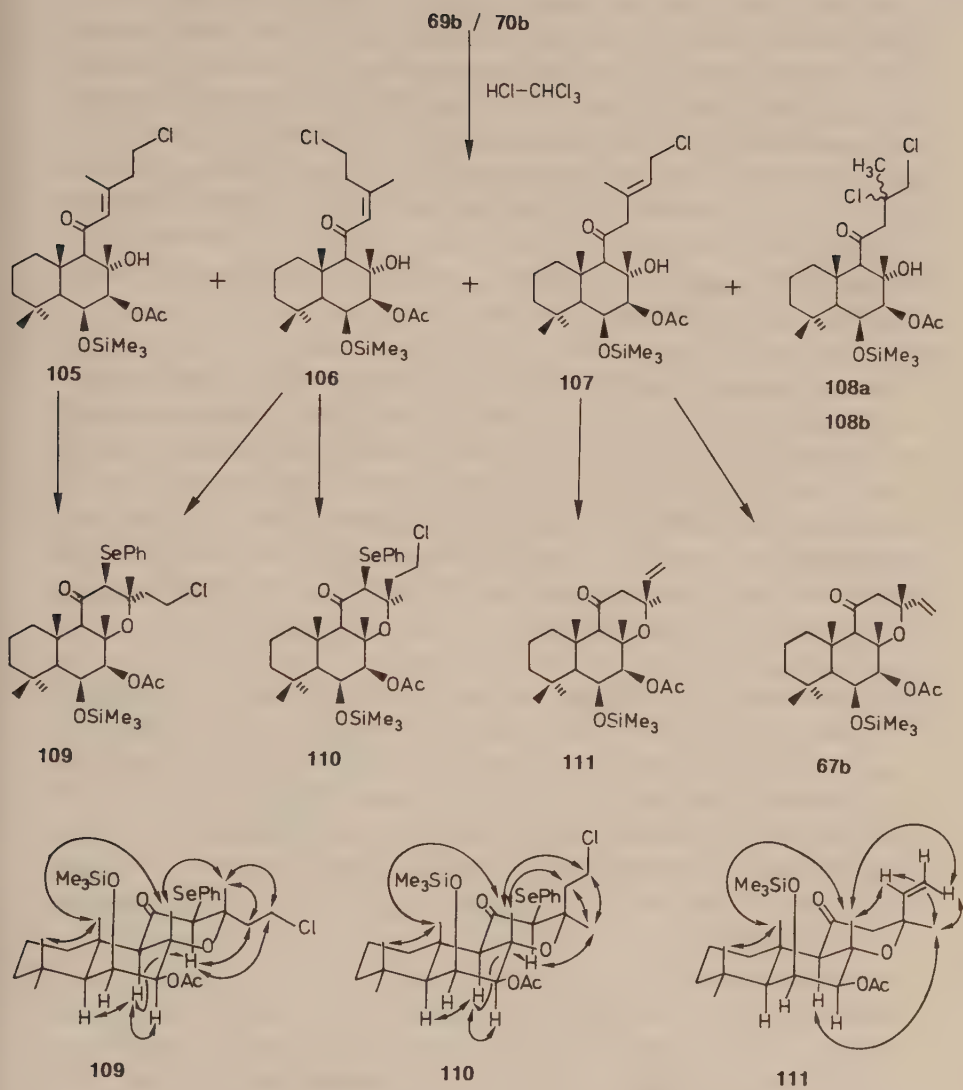
erklären. Die Konfiguration an C-12 und C-13 von **101** konnte zweifelsfrei durch NOE-Differenzspektroskopie belegt werden (Abb. 26). Festzuhalten bleibt, daß ein direkter Ringschluß des Dienons **69b** zur Einheit C mit der korrekten Konfiguration an C-13 prinzipiell möglich ist, wenn bislang auch nur in geringer Ausbeute.

Die hier erzielten Ergebnisse stimmen mit Untersuchungen von Enzell ^{10,12)} zur oxidativen Cyclisierung der Abienole **14** und **15** (Abb. 3) mit einer 1,3-Dieneinheit überein. Bei der Umsetzung mit MCPBA wurden auch hier Überwiegend Reaktionsprodukte mit Tetrahydrofuranringen beobachtet, wobei in dieser Reihe die zu **102** und **103** (Abb. 25) komplementären Zwischenstufen isoliert werden konnten.

Für die Cyclisierung zum Ring C kamen hier Quecksilbertrifluoracetat, Zinntetrachlorid, Phenylselenenylchlorid und NPSP-Zinntetrachlorid zum Einsatz. Die Resultate waren in allen Fällen enttäuschend: Während bei der Reaktion mit Quecksilbertrifluoracetat lediglich unter Braunfärbung eine langsame Zersetzung des Eduktes eintrat, lieferten die Ansätze mit Zinntetrachlorid sowie den Selenreagenzien neben einer Vielzahl unterschiedlicher Verbindungen in geringen Mengen (26%) auch das gemeinsame Produkt **104** (Abb. 25). Charakteristisch für den durch säurekatalysierte Epoxidöffnung und anschließende Cyclisierung entstandenen Siebenring sind die im ¹³C-NMR-Spektrum neu auftretenden Signale für CH₂-15 bei δ = 65.02 und für CH-14 bei δ = 67.20. Insgesamt erweisen sich die Epoxide **99a** und **99b** als ungeeignet für eine Cyclisierung zur sechsgliedrigen Einheit C.

3.4.2. HCl-Anlagerung - Cyclisierung

Die Addition von Chlorwasserstoff an 1,3-Diene verläuft in Abhängigkeit von der Temperatur: Bei kinetischer Reaktionsführung beobachtet man bevorzugt eine 1,2-Addition, während bei höheren Temperaturen eine zum thermodynamisch stabileren Produkt führende 1,4-Addition erfolgt ⁸⁵⁻⁸⁷⁾. Bei **69b** und **70b** sollte die 1,2-Addition an die terminale Doppelbindung generell bevorzugt sein, da hierbei die energetisch günstige Enonstruktur erhalten bleibt.

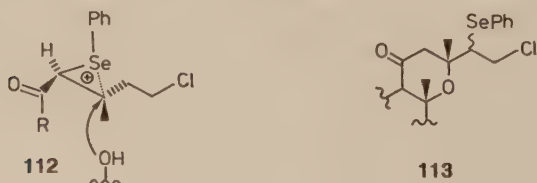


Die Reaktion von **69b** oder **70b** mit einer HCl-gesättigten Chloroformlösung lieferte unabhängig von der Konfiguration an der Δ^{12} -Doppelbindung nach 20 min ($-40^{\circ}\text{C} \rightarrow -25^{\circ}\text{C}$) bei 94% Umsatz **105** (29%), **106** (14%) und das Dichlorid **108b** (18%). Das 1,4-Additionsprodukt **107** (Abb. 27) wurde unter diesen Bedingungen nicht beobachtet. Bei einer Verlängerung der Reaktionsdauer auf 1 Stunde ($-40^{\circ}\text{C} \rightarrow -10^{\circ}\text{C}$) änderte sich die Produktzusammensetzung dahingehend, daß jetzt neben **105** (24%) und **106** (17%) auch **107** mit einer Ausbeute von 17% gefunden wurde. Außerdem fielen zwei diastereomere Dichloride **108a** und **108b** mit einer Ausbeute von insgesamt 18% an. Eine weitere Verlängerung der Reaktionszeit war nicht möglich, da sich zunehmend stark polare Zersetzungsprodukte bildeten.

Die Konfiguration an der Doppelbindung von **105**, **106** und **107** wurde durch NOE-Differenzspektroskopie ermittelt, wobei jeweils auf CH_3 -16 und das olefinische Proton eingestrahlt wurde. In den ^1H -NMR-Spektren von **106** traten nach einiger Zeit in geringem Maße auch die Signale von **69b**, **70b** und **105** auf. Offensichtlich wandelt sich das instabile (12Z)-Enon **106** nach HCl-Abspaltung über die Dione **69b** und **70b** sehr leicht in das stabilere (12E)-Enon **105** um.

Die elektrophile Addition von Selenierungsreagenzien erfolgt, wie bereits erwähnt ^{77,78}), über einen Übergangszustand vom Typ **112** (Abb. 28). Da somit während der Addition keine freie Drehbarkeit um die C-12 - C-13 Bindung möglich ist, sollten die Cyclisierungsreaktionen stereospezifisch verlaufen und in Abhängigkeit von der Konfiguration an der Doppelbindung den gezielten Aufbau des Ringes C mit (13R)- bzw. (13S)-Konfiguration erlauben.

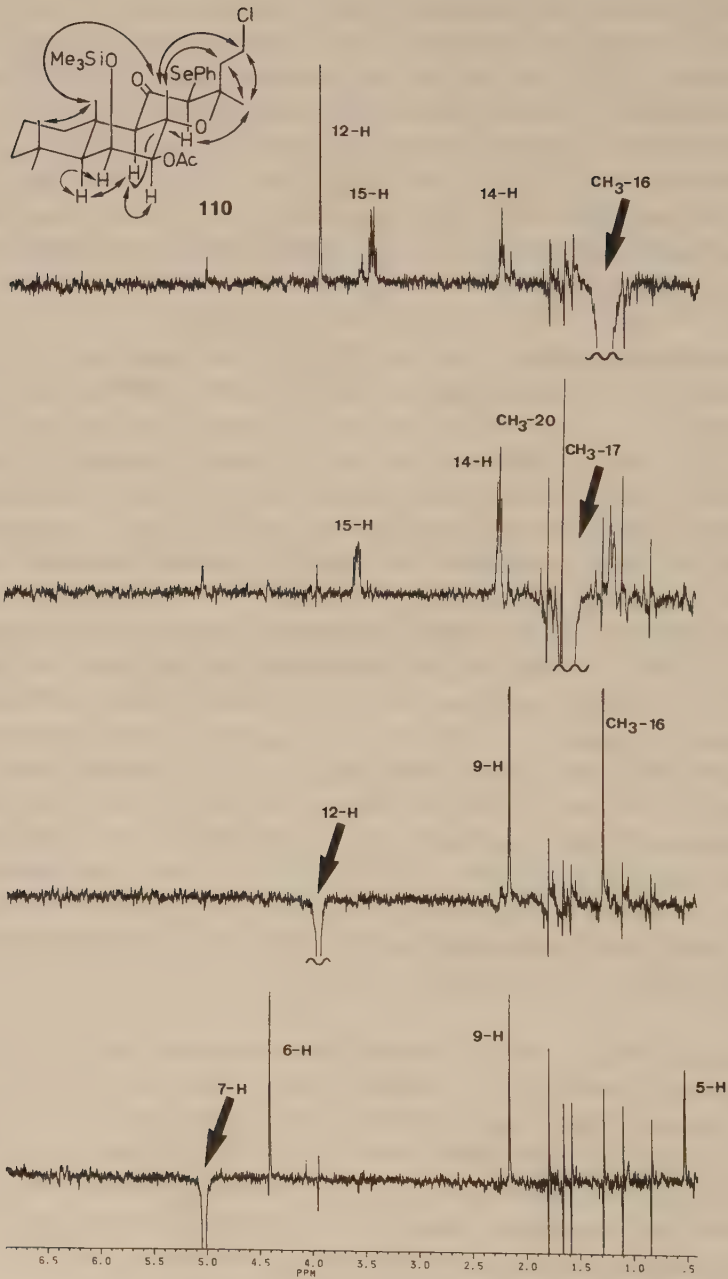
Abb. 28



Die Umsetzung des (12E)-Enons **105** mit dem NPSP-SnCl₄-Reagenz bestätigte diese Überlegungen. Neben 71% **109** wurden nur 2% **110** gefunden. Die analoge Reaktion mit **106** lieferte dagegen in einer Ausbeute von 53% ein 4:1-Gemisch von **110** und **109**. Diese vergleichsweise geringe Stereoselektivität steht in Übereinstimmung mit der bereits erwähnten leichten Isomerisierung von **106** zum stabileren (12E)-Enon **105**. Bereits vor der Anlagerung des Selenreagenzes an die Doppelbindung erfolgt eine säurekatalysierte Rotation um die C-12 - C-13 Bindung zur stabileren (12E)-Konfiguration.

Die Tetrahydropyranstruktur des Ringes C von **109** wird eindeutig durch das ¹³C-NMR-Spektrum belegt: Die Tieffeldverschiebung des C-8-Signals von δ =75.47 bei **105** zu δ =82.95 bei **109** deutet auf die Beteiligung an einer Etherbindung hin. Der zweite Partner dieser Etherbindung ist C-13 mit dem Signal eines quartären Kohlenstoffatoms bei δ =83.73. Ein im Vergleich zu **105** neu hinzugekommenes C-Signal (CH im DEPT-Spektrum) bei δ =67.55 mit zwei Satelliten, die eine ¹³C-⁷⁷Se-Kopplungskonstante von -65.7 Hz aufweisen, bestätigt, daß der Phenylselenylrest an C-12 sitzt. Für die Ableitung der Struktur von **110** gelten völlig analoge Argumente. Durch ausführliche NOE-Studien gelang es sowohl bei **109** als auch bei **110**, die Konfigurationen an C-12 und C-13 zu bestimmen, sowie die übrigen Methylsignale im ¹H-NMR-Spektrum zuzuordnen (Abb. 27). Der sehr schwache NOE-Effekt bei **109** zwischen CH₃-16 und 12-H mag ein Hinweis darauf sein, daß bei einem kleinen Teil der Moleküle der Ring C nicht in der energetisch günstigen Sesselform vorliegt. Ähnliche Überlegungen gelten für **110**, wo vergleichbare Effekte (Abb. 29) beobachtet werden.

Einen weitgehend anderen Verlauf nahm dagegen die Umsetzung von **107** mit dem NPSP-SnCl₄-Reagenz (Abb. 27). Hier ließen sich die primären Additionsprodukte vom Typ **113** (Abb. 28) nicht mehr isolieren. Stattdessen trat direkt eine Eliminierung von PhSeCl unter Rückbildung der terminalen Doppelbindung ein. Die zunächst nur niedrigen Ausbeuten an **67b** und **111** von ca. 10% konnten durch reduktive Aufarbeitung mit Zn/Cu-Paar ⁹²⁾ auf



Über 60% gesteigert werden. Das sterisch günstigere **67b** mit äquatorialer Vinylgruppe wird dabei mit einem Überschuß von 3:1 im Vergleich zu **111** mit axialer Vinylgruppe gebildet. **67b** war in allen untersuchten Eigenschaften (DC, Schmp., ^1H -NMR-Spektrum) identisch mit einer aus 1,9-Didesoxyforskolin (**2**) durch Silylierung gewonnenen Vergleichsprobe. Die 13 β -Position des Vinylrestes von **111** ging eindeutig aus dem Overhauser-Effekt zwischen CH_3 -17 und 14-H hervor. Die α -Stellung von CH_3 -16 wurde durch den NOE-Effekt mit 9-H nachgewiesen. Der Overhauser-Effekt zwischen CH_3 -16 und 9-H deutet auch in diesem Falle auf die Beteiligung einer Wannen- bzw. Twist-Konformation im Ring C hin.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß es hiermit zum ersten Mal gelungen ist, die Einheit C des Forskolins stereospezifisch durch Ringschluß an C-13 aufzubauen und die Synthese mit der Rückbildung der Δ^{14} -Doppelbindung abzuschließen. Der hier ausgearbeitete Weg ist deutlich kürzer als das Verfahren von Ikegami ³⁴⁾ (Abb. 12), das auf der Cyclisierung von Enonen basiert, die **105** und **106** ähnlich sind. Für die Totalsynthese des Forskolins (**1**) ist somit eine "Seitenkette" mit einer Δ^{13} -Doppelbindung anzustreben. Zusätzlich eröffnet diese Methode einen Weg zu den bisher unbekannten (13S)-Forskolinderivaten, die für Untersuchungen zum Struktur-Wirkungsmechanismus interessant sein dürften.

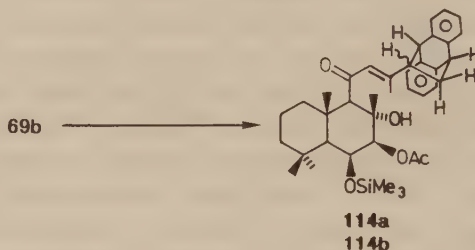
3.4.3. Diels-Alder-Reaktion - Cyclisierung

Ein häufig angewendetes Verfahren zum Schutz empfindlicher, olefinischer Doppelbindungen beruht auf der Retro-Diels-Alder-Strategie ⁸⁸⁾. Hierbei wird das Olefin in einer (4+2)-Cycloaddition mit einem 1,3-Dien umgesetzt. Nach erfolgter chemischer Modifizierung des Adduktes kann aufgrund der Reversibilität der Diels-Alder-Reaktion bei höherer Temperatur eine Cycloreversion eingeleitet werden, in der das ursprüngliche Dienophil wieder freigesetzt wird. Mit Hilfe der Hochvakuum-Py-

rolyse lassen sich auch labile Olefine in guten Ausbeuten gewinnen 88).

Helmchen 89) empfiehlt in seiner Sarcomycin-Synthese die Diels-Alder-Reaktion mit Anthracen zum Schutz der olefinischen Doppelbindungen von α,β -ungesättigten Carbonylderivaten. Die Übertragung der dort angegebenen Reaktionsbedingungen (0.75 Äquivalente TiCl_4 , CH_2Cl_2 , 20°C) auf **69b** bereitete indes Schwierigkeiten. Neben 38% der schon bekannten HCl-Anlageverbindungen **105** und **106** konnten lediglich 16% der Additionsprodukte **114a** und **114b** isoliert werden (Abb. 30). Diese zeigten im Massenspektrum die charakteristische Fragmentierung in die Ausgangsprodukte (kein M^+) durch eine Retro-Diels-Alder-Reaktion.

Abb. 30



Wurde statt TiCl_4 die mildere Lewis-Säure $\text{Eu}(\text{fod})_3$ 90) eingesetzt, trat keine Reaktion mehr ein. Auch die Anwendung von Hochdruckbedingungen ohne Katalysator brachte keine Verbesserung: Bei 7 kbar Druck und Rt konnte nach 6 Stunden nur ein sehr geringer Umsatz festgestellt werden. Die neugebildeten Produkte waren dabei dünnschichtchromatographisch identisch mit denen eines parallel dazu durchgeführten Blindversuchs ohne Anthracen. Möglicherweise ist unter diesen Reaktionsbedingungen die Selbstaddition der vorherrschende Prozeß. Eine unter drastischeren Bedingungen durchgeführte Hochdruckreaktion (10 kbar, 100°C) führte dagegen zur vollständigen Zersetzung von **69b**.

Aufgrund der genannten Schwierigkeiten wurde die Diels-Alder-Strategie nicht weiter verfolgt.

4. Tricyclische Labdanditerpene durch Ringschluß an C-8

Gemäß dem Syntheseplan (Abb. 20) läßt sich diese Aufgabe auf drei Teilprobleme zurückführen:

- 1.) Aufbau eines niedrig funktionalisierten Grundgerüsts aus Farnesol.
- 2.) Darstellung geeigneter Syntheseäquivalente für das Synthon 89.
- 3.) Verknüpfung des Grundgerüsts mit den Syntheseäquivalenten und Ringschluß an C-8 zum Tricyclus.

Die unterschiedlichen Aspekte dieses neuartigen Konzepts werden im folgenden diskutiert.

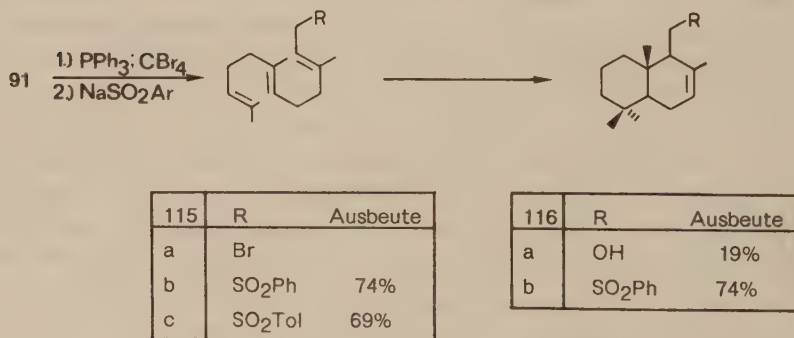
4.1. Synthese von bicyclischen farnesylverbindungen

Bereits 1957 berichteten Stark und Eschenmoser⁹³⁾ über die säurekatalysierte Cyclisierung von terpenoiden Polyenverbindungen. Für die bevorzugte Bildung der trans-verknüpften Bicyclofarnesylsäure machten die Autoren eine Sesselkonformation der (F,F)-Farnesylsäure während der Cyclisierung verantwortlich. Die Ausbeuten der mit Schwefelsäure oder Ameisensäure katalysierten Reaktionen lagen üblicherweise im Bereich von 20-30%. Eine deutliche Steigerung gelang hier in den darauffolgenden Jahren durch die Verwendung von Lewis-Säuren wie Quecksilbertrifluoracetat⁹⁴⁾ oder Zinntetrachlorid als Katalysatoren. In den jüngsten Arbeiten auf diesem Gebiet⁹⁵⁻⁹⁷⁾ wird ein *in-situ* generierter Komplex aus Quecksilbertriflat und N,N-Dimethylanilin empfohlen, der mit den verschiedensten Farnesylverbindungen umgesetzt werden kann und die entsprechenden Cyclisierungsprodukte in Ausbeuten von teilweise über 70% liefert. Als besonders vorteilhaft erweisen sich hier die Sulfone 115b und 115c, die auch für die eigenen Untersuchungen gewählt wurden. Die Gründe dafür waren: Sulfonylgruppen können als Syntheseäquivalente für eine Reihe funktioneller Gruppen

unter anderem zu Olefinen eliminiert oder zu Sulfiden bzw. Kohlenwasserstoffen reduziert ^{98,99)} oder auch zu Aldehyden und Ketonen ¹⁰⁰⁻¹⁰²⁾ oxidiert werden. Desweiteren erhöhen sie die Acidität ihrer α -ständigen Protonen und sind somit einer Alkylierung zugänglich.

Die Umsetzung von **91** zum Bromid **115a** ^{103,104)} und direkt weiter zu den bekannten (E,E)-Farnesylsulfonen **115b** und **115c** gelang problemlos nach Literaturangaben ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷⁾. Die anschließende Cyclisierung von **115b** zum Bicyclofarnesylsulfon **116b** nach der Methode von Nishizawa ^{95,96)} verlief dagegen enttäuschend. Die angegebenen Ausbeuten konnten weder bei dem Sulfon **115b** (anstatt 74% nur 33%) noch bei Farnesol selbst (anstatt 51% nur 19% Drimenol **116a**) reproduziert werden. Diese Schwierigkeiten ließen ein älteres Verfahren von Torii und Mitarbeitern ¹⁰⁸⁾ zur Anwendung kommen, das die Cyclisierung von **115b** zu **116b** mit Zinntetrachlorid in Benzol mit einer Ausbeute von 74% gestattete. Die an C-9 diastereomere Verbindung mit axialem $\text{CH}_2\text{-SO}_2\text{Ph}$ -Rest wurde nicht beobachtet.

Abb. 31



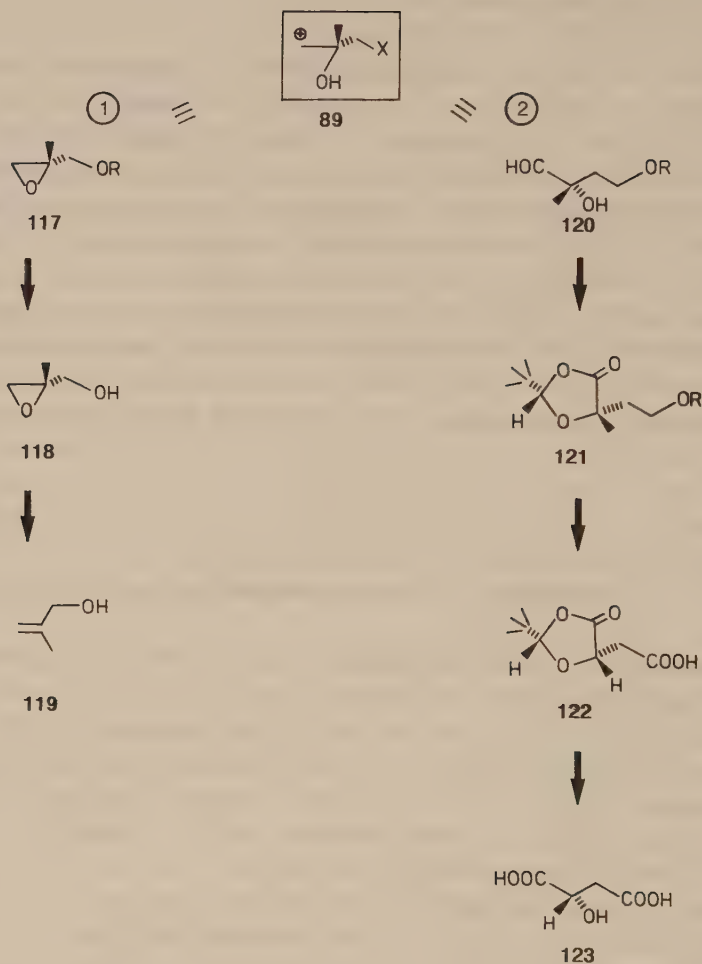
An dieser Stelle sei auch noch einmal auf die von McMurry ³⁰⁾ mit Quecksilbertrifluoracetat durchgeführte Cyclisierung zu **54** (Abb. 12) und auf die zahlreichen anderen Methoden zum Aufbau funktionalisierter Dekalinsysteme hingewiesen ¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾.

4.2. Darstellung von Syntheseäquivalenten für das Synthon 89

Die angestrebten Synthesebausteine für die Einheit C müssen ausgehend vom Grundkörper **116b** mindestens vier (C-12 bis C-14 und CH₃-16) der fünf fehlenden Kohlenstoffatome besitzen. Für eine möglichst konvergente Synthese ist jedoch ein C₅-Baustein zu bevorzugen, der C-15 des Forskolins bereits enthält. Damit entfällt die Notwendigkeit, auf einer späteren Stufe dieses fehlende Kohlenstoffatom noch einführen zu müssen. Für die Synthese optisch aktiver Labdanditerpene, wie sie hier beabsichtigt ist, muß das Chiralitätszentrum an C-13 (Labdan-Numerierung) in der "richtigen" Konfiguration vorliegen. Diese Forderungen erfüllen zwei Varianten, die im folgenden vorgestellt werden.

4.2.1. Syntheseplan für optisch aktive C₄- und C₅-Bausteine

Ein geeigneter C₄-Baustein für das Synthon **89** ist durch Sharpless-Epoxidierung von β -Methallylalkohol (**119**) zugänglich (Abb. 32, Weg 1). Die Epoxidgruppierung verursacht dabei den für die Umsetzung mit dem Sulfon **116b** notwendigen elektrophilen Charakter an C-3. Dieses Konzept basiert auf einer asymmetrischen Synthese von **118** ausgehend von dem prochiralen Substrat **119**. Die Verwendung eines optisch aktiven Katalysators bei der Sharpless-Epoxidierung führt zu zwei diastereomeren Übergangszuständen, aus denen die beiden Enantiomere in unterschiedlichen Verhältnissen hervorgehen. Der Grad der Stereoselektion einer solchen asymmetrischen Synthese hängt dabei von der Differenz der Gibbs'schen Aktivierungsenergien ($\Delta G_1^\# - \Delta G_2^\#$) der produktbestimmenden Schritte auf den beiden konkurrierenden Reaktionswegen ab. Für eine "zeitgemäße" Synthese optisch aktiver Naturstoffe sind Enantiomerenüberschüsse von über 90% gefordert.



Für die Darstellung eines C₅-Bausteins für die Einheit C des Forskolins kommt eine "Chiral-Pool-Synthese" in Frage, wie sie in Abb. 32 (Weg 2) zusammengestellt ist. Voraussetzung für eine derartige Synthese ist ein preisgünstiges, enantiomerenreines Ausgangsmaterial, in dem das Chiralitätszentrum bereits in der richtigen Konfiguration vorliegt oder diese leicht generiert werden kann. Eine solche natürliche Quelle stellt

(S)-(-)-Äpfelsäure (123) dar. Diese kann in einer homochiralen Sequenz in das Dioxolanon 122 umgewandelt werden, das nach Alkylierung und chemoselektiver Reduktion der Carboxylgruppe in den geschützten Alkohol 121 übergeführt wird. Nach reduktiver Spaltung des Dioxolanons zum Diol und nachfolgender Oxidation zum Aldehyd wird 120 zugänglich. Der elektrophile Charakter von C-3 des Synthons 89 wird bei dieser Variante nicht durch ein Epoxid, sondern durch eine Carbonylfunktion realisiert.

Bei einer Gegenüberstellung der beiden Konzepte besticht der Weg 1 durch seine Kürze, hat aber den Nachteil, daß damit keine enantiomerenreinen Substanzen hergestellt werden können. Die Enantiomerenüberschüsse für die Sharpless-Epoxidierung liegen typischerweise im Bereich von 90% bis 95%. Erschwerend kommt hinzu, daß das C-15 des Forskolins (1) fehlt und nachträglich auf der tricyclischen Stufe eingeführt werden muß. Demgegenüber weist die "Chiral-Pool-Synthese" zwar eine größere Anzahl an Schritten auf, bietet dafür aber den Vorteil, enantiomerenreine Substanzen zu liefern. Zusätzlich ergibt sich die Möglichkeit, über eine Umpolung der Reaktivität der Carbonylgruppe die Polarität des Alkylierungsschrittes umzukehren.

Da für die Untersuchungen zur Alkylierung des α -Sulfonylcarb-anions von 116b ein Bedarf an verschiedenen Elektrophilen bestand, wurden beide Konzepte gleichwertig bearbeitet.

4.2.2. Ein optisch aktiver C₄-Baustein durch asymmetrische Synthese

Die 1980 von Sharpless¹¹²⁾ beschriebene enantioselektive Epoxidierung allylischer Alkohole mit einem chiralen Titan-Tartrat-Komplex hat sich in den letzten Jahren zu einer der am häufigsten verwendeten Methoden in der asymmetrischen Synthese optisch aktiver Verbindungen entwickelt. Für eine Übersicht der Anwendungsmöglichkeiten in der Synthese homochiraler Naturstoffe sei auf die zitierte Literatur¹¹³⁾ verwiesen. Fol-

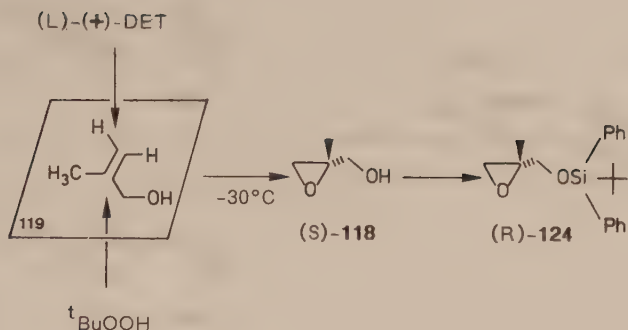
gende Eigenschaften machen die Sharpless-Epoxidierung besonders attraktiv:

- Die asymmetrische Induktion ist hoch (gewöhnlich über 90%) und weitgehend unabhängig von bereits existierenden Chiralitätszentren. Die absolute Stereochemie des Epoxids kann vorhergesagt werden (Abb. 33).
- Epoxide sind wertvolle Zwischenstufen in der organischen Synthese ¹¹⁴). Bedingt durch die Spannung des dreigliedrigen Ringes gehen sie mit einer Vielzahl von Elektrophilen, Nucleophilen sowie Reduktions- und Oxidationsmitteln bereitwillig Reaktionen ein.

Als Struktur der katalytisch aktiven Spezies wird ein zweiker-niger Titan-Tartrat-Komplex angenommen ^{115,116}).

Unabhängig von ihrer großen Bandbreite erfährt die Sharpless-Epoxidierung jedoch auch einige Einschränkungen: Die verwendeten Reagenzien und Lösungsmittel müssen absolut trocken sein. Schon Spuren von Feuchtigkeit führen zu einer drastischen Abnahme der optischen Reinheit. Als besonders schwierig erweist sich dabei die Herstellung einer wasserfreien tert-Butylhydroperoxid-Lösung ¹¹⁷). Desweiteren konnten die niederen allylischen Alkohole aufgrund ihrer Wasserlöslichkeit bis vor kurzem nur mit geringen chemischen Ausbeuten epoxidiert werden.

So führte die Sharpless-Epoxidierung von **119**, wie sie auch von Williams et al. ¹¹⁸) sowie von Murahashi et al. ¹¹⁹) versucht wurde, mit der Standardaufarbeitung (Zugabe von Weinsäure und Extraktion der klaren Wasserphase) lediglich in einer Ausbeute von 1-2% zu (S)-**118** (Abb. 33). Auch eine schon von Sharpless angegebene modifizierte Aufarbeitungsmethode ¹²⁰) (Zugabe von Natriumchlorid, Natriumfluorid und Dimethylsulfid) brachte keine Verbesserung. Das hierbei in erheblicher Menge anfallende Titanhydroxid-Gel adsorbiert wahrscheinlich weitgehend den zuvor gebildeten Epoxyalkohol (S)-**118**. Erst die von Meister

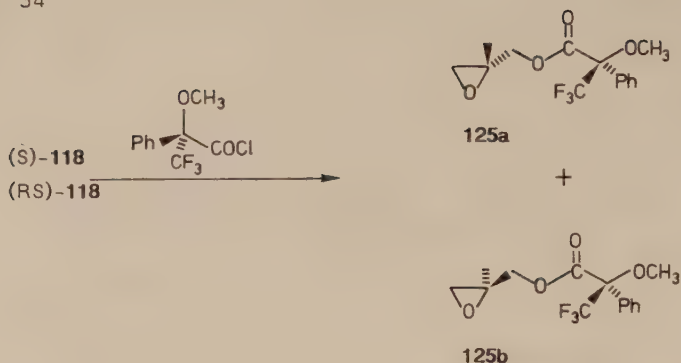


und Scharf ¹²¹⁾ vorgeschlagene Variante, bei der nur noch katalytische Mengen (0.27 Äquivalente) Titan(IV)-isopropylat eingesetzt werden, führte zu einer Steigerung der Ausbeute auf ca. 25%. Bedingt durch den niedrigen Preis der Ausgangsverbindung ist dies ein akzeptabler Wert. Der Epoxyalkohol (S)-118, der weiterhin in einer Lösung von nicht umgesetztem 119 sowie tert-Butanol und Dichlormethan vorliegt, läßt sich aus diesem Gemisch problemlos als tert-Butyldiphenylsilylether (R)-124 (Abb. 33) nach der Methode von Hernandez et al. ¹²²⁾ isolieren.

Die problematische Sharpless-Epoxidierung der niederen allylischen Alkohole konnte vor kurzem durch eine weitere Verringerung der Titan(IV)-isopropylat-Menge auf 0.1 Äquivalente in Gegenwart von Molekularsieb endgültig gelöst werden ¹²³⁾.

4.2.3. Bestimmung der optischen Aktivität von (S)-118

Um die Enantiomerenreinheit von (S)-118 zu bestimmen, wurde nach Mosher et al. ¹²⁴⁾ aus (+)-(α)-Methoxy-α-(trifluormethyl)-essigsäure das Säurechlorid hergestellt, das im Überschuß mit Proben von (S)-118 und (RS)-118 vollständig zu den Estern 125a und 125b abreagierte (Abb. 34). (RS)-118 wurde für diesen



Zweck durch Epoxidierung von 119 mit MCPBA hergestellt. Das aus (RS)-118 gebildete 1:1-Gemisch der diastereomeren Ester 125a und 125b zeigte im ¹H-NMR-Spektrum eine deutliche Aufspaltung sämtlicher Signale, während im ¹⁹F-NMR-Spektrum dagegen nur ein einziges Signal beobachtet werden konnte. Der Enantiomerenüberschuß von (S)-118 wurde aus dem ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) und durch HPLC-Untersuchungen übereinstimmend zu 93% bestimmt ¹²⁵⁾ (Abb. 35).

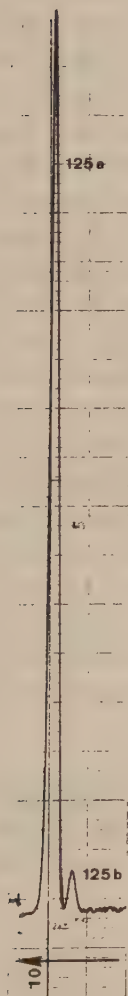
4.2.4. Ein optisch aktiver C₅-Baustein durch "Chiral-Pool-Synthese"

Die Synthese des optisch aktiven Aldehyds 133 aus (S)-(-)-Äpfelsäure basiert auf dem Prinzip der "Selbstreproduktion der Chiralität" ¹²⁶⁾. Dabei werden Substanzen mit nur einem asymmetrischem C-Atom, wie z.B. α-Hydroxycarbonsäuren oder α-Aminosäuren, aus dem "Chiral-Pool" mit einer achiralen Hilfs-substanz, bevorzugt Pivalinaldehyd, umgesetzt. Im Falle von (S)-(-)-Äpfelsäure entsteht hierbei diastereoselektiv das Dioxolanon 122 (Abb. 36), das anschließend unter Zerstörung des ursprünglichen Chiralitätszentrums in das chirale Enolat 126 übergeführt wird. Das neu generierte Chiralitätszentrum dirigiert einen elektrophilen Angriff mit MeI auf die weniger

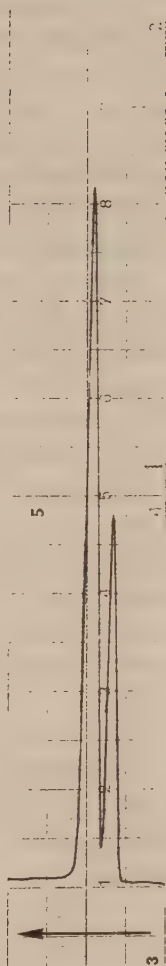
A) rac-125

B) 1:1-Gemisch von rac-125 und 125a

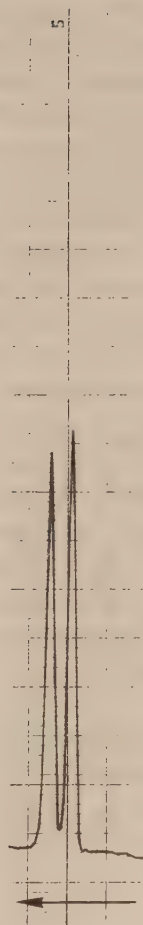
C) 125a



C



B

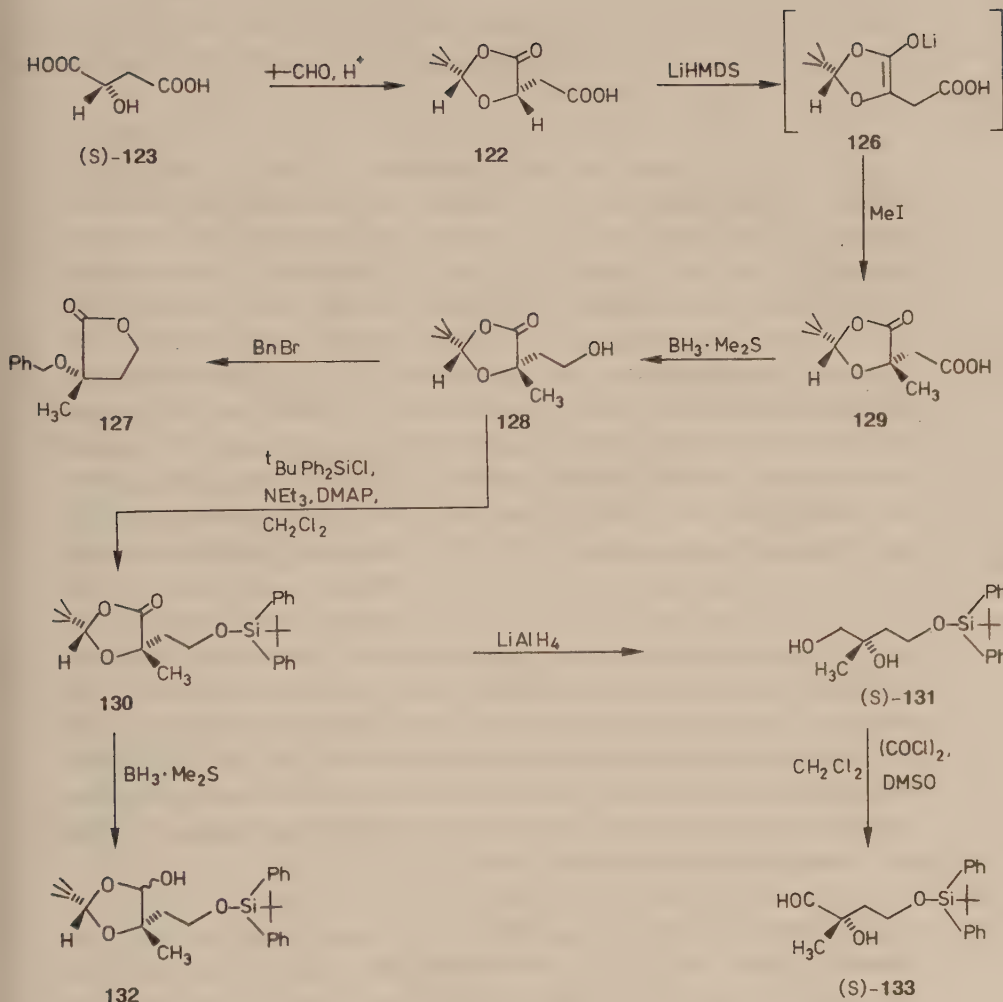


A

gehinderte Oberseite (Re-Seite) von **126**, wobei das Citramalsäurederivat **129** gebildet wird ¹²⁷⁻¹²⁹). Nach Abspaltung der Hilfsgruppe liefert diese Methode enantiomerenreine, unter Retention der Konfiguration α -alkylierte Carbonsäurederivate.

Die chemoselektive Reduktion der Carboxylfunktion von **129** in Gegenwart der Lactongruppierung wurde mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex (BMS) ^{134,135}) durchgeführt. Unter genau kontrollierten Reaktionsbedingungen konnte hiermit **128** in quantitativer Ausbeute gewonnen werden ¹³⁶). Besonderer Wert mußte dabei auf die Verwendung äquivalenter Mengen BMS gelegt werden, da mit einem Überschuß dieses Reagenzes sofort die Lactonfunktion zum Halbacetal reduziert wurde. Der nach der Methode von Hernandez ¹²²) aus **128** hergestellte Silylether **130** (91%) wurde dann mit BMS unter drastischeren Bedingungen ¹³⁷) zum Halbacetal **132** (95%) reduziert. Der Versuch, den Dioxolanring von **132** durch vorsichtige, saure Hydrolyse zu spalten, scheiterte jedoch an seiner Stabilität. Unter stärker sauren Reaktionsbedingungen wurde stets auch die Silyletherfunktion in Mitleidenschaft gezogen. Aus diesem Grunde wurde der Umweg über das Diol (S)-**131** (Abb. 36) gewählt. Die Reduktion von **130** mit Lithiumaluminiumhydrid ¹²⁶) lieferte neben (S)-**131** (56%) und **132** (13%) auch unter reduktiver Spaltung des Silylethers 23% tert-Butyldiphenylsilan. Die stabilere Benzylschutzgruppe konnte in diesem Falle nicht verwendet werden, da unter den Benzylierungsbedingungen (NaH, THF) ausschließlich eine Umesterung von **128** zu **127** stattfand ¹³⁶). Mit der nachfolgenden Swern-Oxidation ¹³⁸⁻¹⁴⁰) von (S)-**131** zum Aldehyd (S)-**133** (67%; auf Umsatz bezogen: 84%) wurde dieser Syntheseweg erfolgreich abgeschlossen ¹⁴¹).

Eine Alternative zur "Chiral-Pool-Synthese" von Citramalsäurederivaten ¹³⁰) ist die asymmetrische Synthese mit Hilfe optisch aktiver 1,3-Oxathiane, wie sie von Eliel und Mitarbeitern ¹³¹⁻¹³³) empfohlen werden.



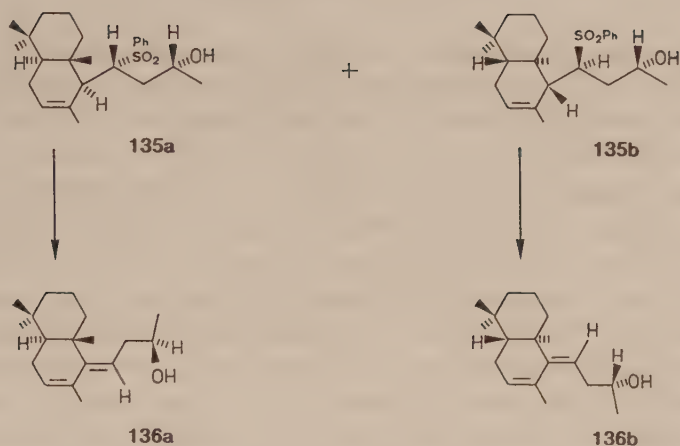
4.3. Untersuchungen zum Aufbau der Einheit C

4.3.1. Alkylierung von 116b mit Propenoxid (134)

Um den sterischen Verlauf der Cyclisierung zur Einheit C an einer einfachen Modellverbindung studieren zu können, erschien es sinnvoll, zunächst die Alkylierung mit Propenoxid zu untersuchen.

Die Synthese von **135a** und **135b** bereitete anfänglich Schwierigkeiten, da bei der äußerst langsamen Reaktion des α -Sulfonylcarbanions von **116b** mit (RS)-**134** in THF-HMPT=4:1 als einzige Produkte **136a** und **136b** (40% nach 52 Stunden) sowie nicht umgesetztes **116b** (60%) beobachtet wurden (Abb. 37). Diese leichte Eliminierung des Sulfonrestes bei γ,δ -ungesättigten Sulfonen wurde bereits von Kocienski ¹⁴²⁾ bemerkt und zur gezielten Synthese von 1,3-Dienen benutzt. Über unzureichende Reaktivitäten von α -Sulfonylcarbanionen berichteten in diesem Zusammenhang bereits mehrere Autoren ^{143,144)}. Abhilfe brachte hier die Zugabe von Lewisäuren wie Titan(IV)-isopropylat ¹⁴⁵⁾ oder Bortrifluorid-Etherat ^{143,146)}, die am Epoxidsauerstoff komplexieren und so eine nucleophile Öffnung unterstützen. Die Übertragung der von Ley et al. ¹⁴⁷⁾ angegebenen Bedingungen zur Alkylierung von Sulfonylcarbanionen in Gegenwart von Titan(IV)-isopropylat auf **116b** lieferte die erwünschten Additionsprodukte **135a** und **135b** (Abb. 37) mit einer Ausbeute von 73% neben 23% wiedergewonnenem Ausgangsmaterial. Die analoge Reaktion von **116b** mit (R)-(+)-Propenoxid ((R)-**134**) ergab nach säulenchromatographischer Trennung die beiden Diastereomeren **135a** und **135b** in optisch aktiver Form.

Die für **135a** und **135b** angegebenen Konfigurationen konnten allerdings nicht auf dieser offenkettigen Stufe ermittelt werden, sondern mußten aus der Struktur der noch zu diskutierenden tricyclischen Produkte abgeleitet werden (siehe 4.3.2.).



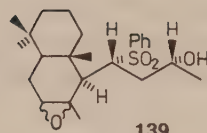
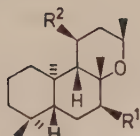
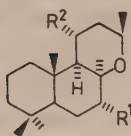
Neben diesen Lewissäure-katalysierten Alkylierungen von **116b** kamen auch Hochdruckbedingungen in Frage. Druckeffekte wirken auf das Reaktionsgeschehen in Lösung vor allem über die Druckabhängigkeit der Gleichgewichtskonstanten K und der Geschwindigkeitskonstanten k ¹⁴⁸). Allgemein gilt, daß die Reaktionsgeschwindigkeiten bindungsbildender Prozesse bei Druckerhöhung zunehmen ¹⁴⁹).

Eine unter 10 kbar Druck durchgeführte Alkylierungsreaktion von **116b** mit (RS)-**134** (ohne Zusatz von Titan(IV)-isopropylat) zeigte nach 12 Stunden (ca. 50% Umsatz) **135a** und **135b** als Hauptprodukte im Dünnschichtchromatogramm. Die Eliminierungsprodukte **136a** und **136b** entstanden nur noch in untergeordnetem Maße. Aufgrund des wesentlich höheren technischen Aufwandes im Vergleich zu den Lewissäure-katalysierten Reaktionen wurde diese Arbeitsrichtung jedoch nicht weiter verfolgt.

4.3.2. Cyclisierung von 135a und 135b

Mit dem bereits bewährten NPSP-Zinntetrachlorid-System wurden die tricyclischen Ether **137a** (87%) und **137b** (78%) (Abb. 38) in einer glatten Reaktion (3 Stunden) gebildet. Die Strukturaufklärung von **137a**, einschließlich selbstkonsistenter Zuordnung aller Signale, erfolgte durch eine kombinierte Anwendung ein- und zweidimensionaler NMR-Methoden (COSY, HC-Korrelation), wobei die Position des Selenrestes anhand der ^{13}C , ^{77}Se -Kopplung von -68.2 Hz mit C-7 ermittelt wurde. Die β -äquatoriale Lage von 7-H folgte aus den Kopplungskonstanten zu CH_2 -6 mit $J_{7,6} + J_{7,6'} = 7.0$ Hz. Die α -Stellung von CH_3 -15 bei **137a** wurde durch die Overhauser-Effekte mit 7-H, 9-H und 13-H nachgewiesen. Der NOE-Effekt zwischen 13-H und CH_3 -15 bestätigte die angegebene Konfiguration an C-13 (Abb. 38). Hinweise darauf, daß der Ring C nicht in der energetisch günstigen Sesselkonformation vorliegt, ergaben sich sowohl aus dem NOE-Effekt zwischen 11-H und CH_3 -18 als auch aus dem Aufspaltungsmuster des 11-H-Signals im ^1H -NMR-Spektrum. Dieses erschien als Dublett mit einer Kopplungskonstanten von 9.5 Hz, d.h.: Die Kopplungskonstanten von 11-H mit 9-H und 12β -H müssen nahezu null sein, während die Kopplungskonstante zwischen 11-H und 12α -H (9.5 Hz) auf eine weitgehend diaxiale Anordnung schließen läßt. Diese Befunde stimmen am besten mit der Annahme einer Twist- bzw. Wannenkonformation für den Ring C überein. Für die Ableitung der Konfiguration von **137b** waren die Overhauser-Effekte von CH_3 -15 mit 9-H und CH_3 -14 besonders aufschlußreich. Auch in diesem Falle scheint der Ring C eine Twist- bzw. Wannenkonformation zu bevorzugen, wie aus dem NOE-Effekt zwischen 13-H und CH_3 -18 zu ersehen ist. Das im Vergleich zu **137a** kompliziertere Aufspaltungsmuster des 11-H-Signals von **137b** (6 Linien; $J_{9,11} = 1.5$ Hz, $J_{11,12\alpha} + J_{11,12\beta} = 9.5$ Hz) deutet jedoch eine etwas andere Konformation des Ringes C an.

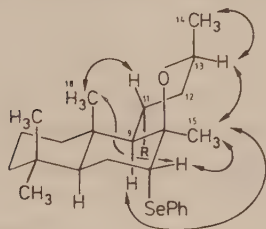
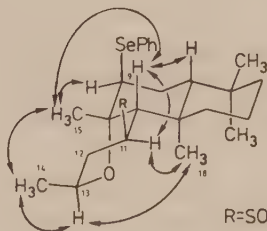
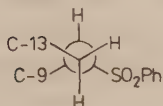
Die Konfiguration an C-8 ist im Vergleich zum Forskolin (1) in beiden Fällen (**137a** und ent-**137b**) die falsche. Offenbar greift das Phenylselanyl kation (PhSe^+) die Doppelbindung ausschließlich von der weniger gehinderten α -Seite an; das intermediär



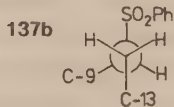
139

	R ¹	R ²
137a	SePh	SO ₂ Ph
138a	H	SO ₂ Ph
140a	H	H

	R ¹	R ²
137b	SePh	SO ₂ Ph
138b	H	SO ₂ Ph
140b	H	H

R=SO₂PhR=SO₂Ph

137a



137b

gebildete cyclische Selenoniumion wird dann durch die eintretende 13-Hydroxygruppe trans-diaxial geöffnet.

Als Alternative zu den Selenreagenzien eignen sich auch Quecksilberverbindungen für die Darstellung von cyclischen Ethern aus ungesättigten Alkoholen. Quecksilbertrifluoracetat addiert sich dabei in aprotischer Lösung rasch und reversibel an Olefine (150,151), so daß zumindest die Bildung eines Gleichgewichtsgemisches der Cyclisierungsprodukte erwartet werden kann. Tatsächlich wurden aber auch hier nach in-situ Reduktion der quecksilberorganischen Zwischenstufen mit Natriumborhydrid (152) nur **138a** und **138b** gefunden. Die Konfigurationen an C-8, C-11 und C-13 wurden wiederum mit Hilfe der NOE-Diffe-

renzspektroskopie ermittelt und entsprachen denen von **137a** bzw. **137b**. Wie bei **137a** trat das 11-H-Signal von **138a** im ^1H -NMR-Spektrum auch als Dublett ($J_{11,12\alpha}=10.0\text{ Hz}$) auf. Im Gegensatz dazu unterscheiden sich die Aufspaltungsmuster von 11-H bei **137b** (6 Linien; $J_{11,12\alpha}+J_{11,12\beta}=9.5\text{ Hz}$) und **138b** (7 Linien für 11-H; $J_{11,12\alpha}+J_{11,12\beta}=20.0\text{ Hz}$) deutlich voneinander. Der NOE-Effekt zwischen 13-H und CH_3 -18 spricht jedoch auch bei **138b** für eine Nicht-Sesselkonformation des Ringes C. Die nach reduktiver Abspaltung des Selenrestes mit Tributylzinnchlorid ⁷⁹⁾ aus **137a** und **137b** zugänglichen Produkte waren im übrigen dünnsschichtchromatographisch identisch mit **138a** und **138b**, die durch Cyclisierung mit Quecksilbertrifluoracetat erhalten worden waren.

Insgesamt erscheint diese deutliche Bevorzugung der äquatorialen Lage für die Methylgruppe an C-8 in Verbindung mit einer cis-Verknüpfung der Ringe B und C jedoch unerwartet.

Versuche, mit MCPBA eine Cyclisierung zu erreichen, mißlangen, weil hier lediglich die Doppelbindung zu **139** (93%) epoxidiert wurde. Die hier vorgestellte Sequenz eröffnet nach reduktiver Abspaltung des Sulfonrestes einen kurzen synthetischen Weg zu den 14,15-Dinorlabdanen **140a** und **140b**, die als Inhaltsstoffe verschiedener Tabaksorten eine Bedeutung besitzen ^{153,154}).

4.3.3. Versuche zur Alkylierung von **116b** mit (RS)-**124**

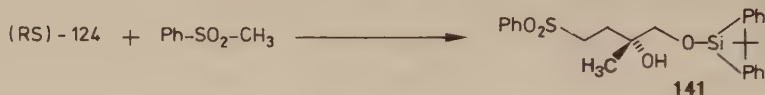
Die bislang in der Literatur noch nicht erwähnte nucleophile Öffnung von Epoxiden des Typs **124**, die in Nachbarstellung zum Reaktionsort geminal disubstituiert sind, mit einfachen α -Sulfonylcarbanionen wie **116b**, mißlang vollständig. Trotz einer Vielzahl von Versuchen mit unterschiedlichen Lösungsmitteln und Lewisäuren konnte selbst unter Hochdruckbedingungen in keinem einzigen Falle ein nennenswerter Umsatz erzielt werden. Auch ein Versuch mit dem MgBr -Derivat von **116b** anstelle des lithiierten Sulfonylcarbanions brachte keine Abhilfe (Tab. 1).

Tab. 1

Ansatz	Lsgm.	Reihenfolge der Zugabe	Temp.	Druck	Lit.
1	THF-HMPT= 3:1	n-BuLi 124	Rt	N	
2	THF-HMPT= 4:1	n-BuLi Ti(O ⁱ Pr) ₄ 124	Rt - 100°C	N	147
3	THF-HMPT= 4:1	n-BuLi Ti(O ⁱ Pr) ₄ 124	Rt - 100°C	7 kbar	147
4	THF	n-BuLi BF ₃ ·xEt ₂ O (1.2 Äq) 124	Rt	N	143 146
5	THF-HMPT= 4:1	n-BuLi 124 BF ₃ ·xEt ₂ O (2.2 Äq)	Rt	N	143 146
6	THF-HMPT= 4:1	n-BuLi BF ₃ ·xEt ₂ O (2.2 Äq) 124	Rt	7 kbar	143 146
7	THF	n-BuLi 124 + BF ₃ ·xEt ₂ O	Rt	N	143 146
8	Et ₂ O Hexan TMEDA	n-BuLi (ⁱ Bu) ₂ AlSO ₃ CF ₃ 124	Rt	N	156 157
9	Et ₂ O	n-BuLi 124 Me ₃ SiSO ₃ CF ₃	Rt	N	
10	THF	n-BuLi 124 + Bu ₄ NI	Rt	N	
11	Benzol	EtMgBr 124	70°C	N	142 155

Daß allerdings die Öffnung von (RS)-124 prinzipiell möglich ist, konnte durch die Umsetzung mit Phenylmethylsulfon nachgewiesen werden. Allerdings lag die Ausbeute an **141** (Abb. 39) auch nach 4 Tagen Reaktionsdauer nur bei 10%.

Abb. 39



Zur Erklärung dieser sehr geringen Reaktivität müssen zwei Faktoren in Betracht gezogen werden:

1.) Die sterische Abstoßung zwischen dem bicyclischen AB-System und den Alkylsubstituenten des Epoxids ist möglicherweise so groß, daß eine zur Bindungsbildung führende Annäherung nicht mehr möglich ist.

2.) α -Sulfonylcarbanion und Epoxid passen in ihren elektronischen Eigenschaften nicht zusammen: Sulfonylcarbanionen besitzen einen weitgehend ionischen Charakter ⁹⁸⁾ und stellen somit relativ harte Nucleophile dar, die mit Epoxiden als ungeladene, weiche Elektrophile nur ungern eine Reaktion eingehen. Unterstützt wird dieses Argument durch die Tatsache, daß ein allylisches Sulfonylcarbanion (siehe 5.2.), das durch die bessere Ladungsverteilung zu einem weicherem Nucleophil wird, mit **124** bereitwillig eine Reaktion eingeht.

4.3.4. Alkylierung von **116b** mit (S)-133

Die Alkylierung mit dem Aldehyd (S)-**133** wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit nur dünnschichtchromatographisch untersucht. Bei der in Anlehnung an die Vorschrift von Wicha und Mitarbeitern ¹⁵⁸⁾ durchgeführten Reaktion wurden mehrere Verbindungen beobachtet, die möglicherweise den acht in diesem Schritt denkbaren stereoisomeren Alkylierungsprodukten entsprechen.

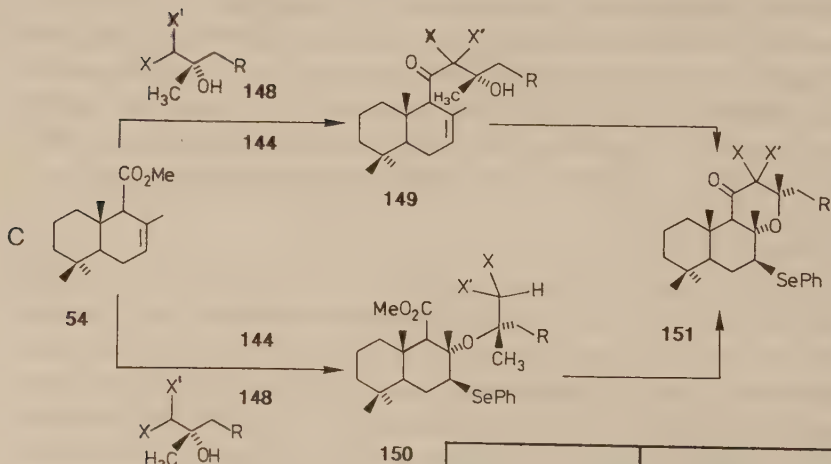
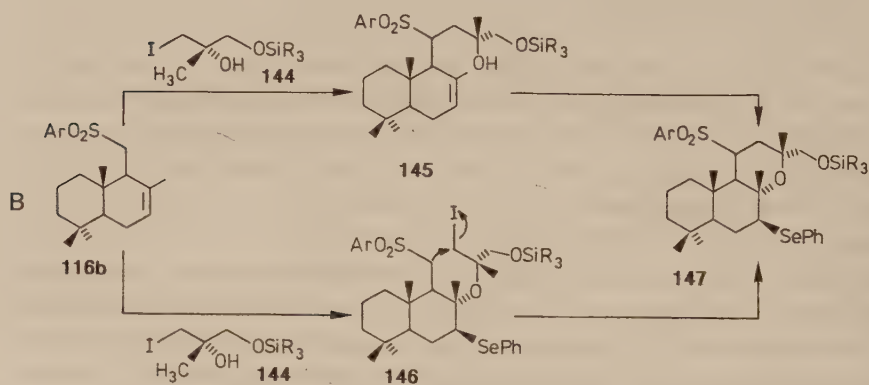
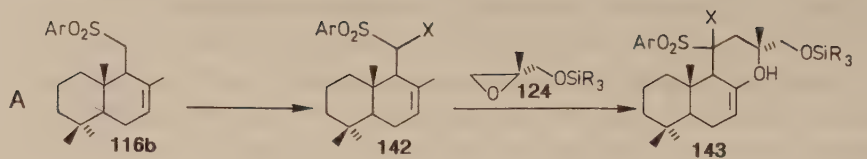
4.3.5. Alternative Strategien zur Verknüpfung des AB-Ringsystems mit den Bausteinen für die Einheit C

Erfolgversprechende Ergänzungen zum bisher verfolgten Syntheseplan (Abb. 20) müssen besonders die mangelnde Reaktivität des Epoxids **124** bzw. des Sulfons **116b** berücksichtigen. Abb. 40 zeigt hierzu einige sinnvolle Synthesevarianten.

Bei der Variante A wird das α -Sulfonylcarbanion von **116b** zunächst in ein weicherer Nucleophil umgewandelt, z.B. durch Umsetzung mit Benzolsulfonsäurechlorid ($\lambda=\text{SO}_2\text{Ar}$ bei **142**). Das nach Deprotonierung von **142** resultierende, zweifach stabilisierte Anion sollte dann bereitwilliger (siehe auch 5.2.) mit **124** zu **143** reagieren.

Im Gegensatz zu A wird bei der Variante B nicht die Reaktivität des AB-Ringsystems gesteigert, sondern die des Bausteins für die Einheit C. Hierzu wird das Epoxid **124** mit LiI geöffnet und in das stärker elektrophile Iodid **144** übergeführt. Dieser Schritt wurde bereits von Scharf¹²¹⁾ und Giese¹⁵⁹⁾ beschrieben. Alkylbromide und Alkyljodide¹⁶⁰⁾ reagieren wesentlich besser mit α -Sulfonylcarbanionen, wie aus den Beispielen von Takayama und Mitarbeitern¹⁶¹⁾ zu ersehen ist. Dem bifunktionellen Charakter des Iodids **144** entsprechend, kann als erster Reaktionsschritt entweder die Alkylierung des Sulfons (**116b** $\rightarrow$ **145**) oder die Addition an die Doppelbindung durchgeführt werden (**116b** $\rightarrow$ **146**).

Bei der Variante C ist die Polarität des Alkylierungsschrittes umgepolt: Das an C-11 elektrophile AB-Ringsystem **54** wird mit einem Nucleophil umgesetzt. Auch in diesem Falle kann die Reihenfolge der beiden Reaktionsschritte "Alkylierung des Esters" und "Addition an die Doppelbindung" vertauscht werden. Der nucleophile Charakter der Syntheseäquivalente für die Einheit C kann leicht durch Umwandlung des Iodids **144** in die entsprechende Grignard-Verbindung oder durch Überführen des Aldehyds (S)-**133** in das Dithian **148** generiert werden¹⁶³⁾.



	X	X'	R
$54 + 144 \rightarrow 150a$	I	H	OSiR'_3
$149a \rightarrow 151a$	H	H	OSiR'_3
$54 + 148 \rightarrow 149b$	S	S	$\text{CH}_2\text{OSiR}'_3$
$150b \rightarrow 151b$	S	S	$\text{CH}_2\text{OSiR}'_3$

Sollte die "richtige" Konfiguration an C-8 (Labdan-Numerierung) mit den Δ^7 -ungesättigten Ringsystemen des Typs **54** bzw. **116b** nicht realisierbar sein, kommt auch der Bicyclus **152** in Betracht (Abb. 41). In seiner Synthese des Manoyloxides (**13**) wies Ito ²¹⁾ bereits nach, daß die Induktion der "korrekten" Konfiguration an C-8 bei einem derartigen System mit exocyclischer Doppelbindung möglich ist (siehe auch 1.6.). **152** läßt sich nach Nishizawa et al. ^{97,162)} leicht und in hoher Ausbeute durch allylische Chlorierung von **116b** mit hypochloriger Säure darstellen.

Abb. 41



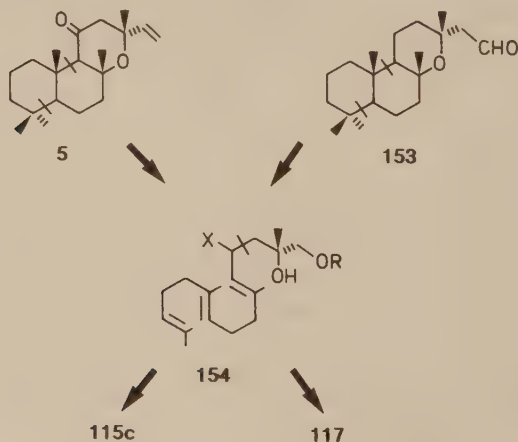
5. Einstufige Polyencyclisierungen - Ein Weg zu tricyclischen Labdanditerpenen ?

5.1. Überlegungen zum Synthesepfad

Dieser bislang nur von Kato und Mitarbeitern ²⁰⁾ zur Synthese des Manoyloxids (**13**) beschrittene Weg (Abb. 7) eröffnet einen schnellen Zugang zu den einfacheren Labdanditerpenen wie **5** oder **153**, einem Inhaltsstoff von *Baccharis scoparia* ¹⁶⁴⁾. Während die Synthese von **153** in optisch aktiver Form zur Bestimmung der bisher unbekannten Absolutkonfiguration von Interesse ist, besitzt das 11-Ketomanoyloxid **5** als Vorstufe und Begleitsubstanz des Forskolins eine Bedeutung.

Retrosynthetisch gesehen (Abb. 42) bedeutet dieses Konzept den gleichzeitigen Schnitt zwischen C-4 und C-5 sowie zwischen C-9 und C-10 des Labdangerüsts. Ein zusätzlicher Schnitt zwischen C-11 und C-12 der Zwischenstufe **154** führt unmittelbar zu den bekannten Verbindungen **115c** (Abb. 31) und **117** (Abb. 32).

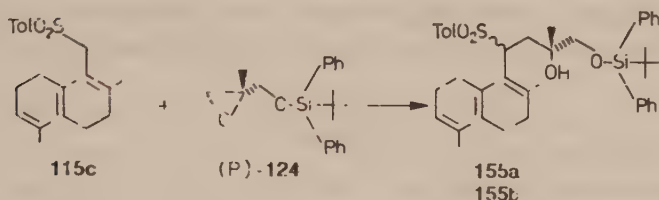
Abb. 42



5.2. Alkylierung von 115c mit (R)-124

Die Alkylierung von allylischen α -Sulfonylcarbanionen (104,107,165) auch mit Epoxiden, die in Nachbarstellung zum Reaktionsort geminal disubstituiert sind (166), ist in der Literatur wohlbekannt. In Übereinstimmung damit lieferte die nucleophile Öffnung des Epoxids (R)-124 mit dem α -Sulfonylcarbanion von 115c nach 8 Stunden bei 40-45°C mit einer Ausbeute von 72% ein 1:1-Epimerengemisch von 155a und 155b (Abb. 43).

Abb. 43



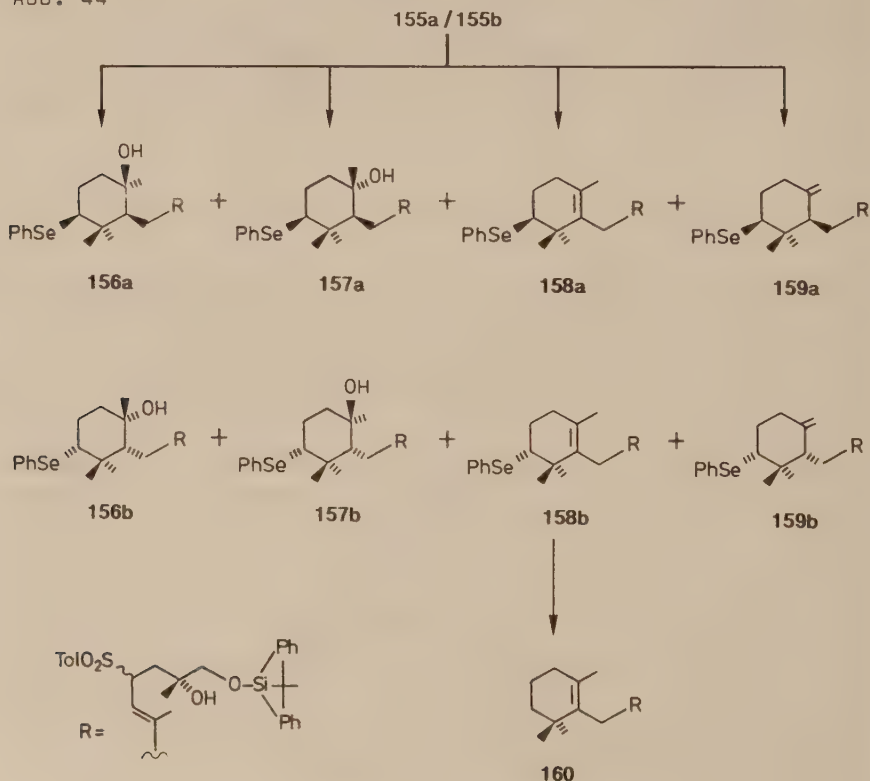
5.3. Versuche zur Cyclisierung von 155a bzw. 155b

Die zunächst durchgeführten Versuche, eine Cyclisierung durch einfache Säurekatalyse (Camphersulfonsäure, Pyridinium-toluol-4-sulfonat (PPTS) (167), SnCl_4) herbeizuführen, verliefen unbefriedigend. Auch das Nishizawa-Reagenz (95,96) ergab nur eine Vielzahl sehr polarer Produkte, die nicht näher untersucht wurden. Erst die Verwendung von NPSP führte nach Optimierung zu verbesserten Resultaten. Bei der Umsetzung von 155a bzw. 155b mit 1.5 Äquivalenten NPSP und 0.5 Äquivalenten Zinn-tetrachlorid wurde nach einer Stunde die Bildung mehrerer Substanzen sehr ähnlicher Polarität beobachtet. Aus diesem Gemisch ließen sich die Produkte 156 (14%) und 157 (25%) nach mehrfachen säulenchromatographischen Trennungen laut DC und HPLC einheitlich isolieren (Abb. 44). Die ^{13}C -NMR-Spektren (95,168) zeigten jedoch, daß in beiden Fällen ein 1:1-Diastereomerengemisch von 156a und 156b bzw. von 157a und 157b

vorlag. Dieselbe Beobachtung wurde auch für **159** (8%) gemacht, dessen Reinigung durch präparative HPLC gelang. Bei **158** (12%) versagte auch eine HPLC-Trennung. Die Strukturaufklärung gelang in diesem Falle erst nach reduktiver Abspaltung des Selenrestes zu **160**. Durch eine Verlängerung der Reaktionszeit auf 24 Stunden konnten die Ausbeuten an **158** und **159** auf insgesamt 37% gesteigert werden.

Insgesamt erweist sich dieser Weg zum Aufbau tricyclischer Labdanditerpene als ungeeignet. Die Cyclisierung bleibt nicht nur auf der monocyclischen Stufe stehen, sondern verläuft zudem auch noch unspezifisch, was zur Bildung verschiedener nur sehr schwer trennbarer Stereoisomere führt. Aufgrund dieser Probleme wurden keine weiteren Untersuchungen angestellt.

Abb. 44



6. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurden folgende Ergebnisse erzielt:

- 1.) Die 9 α -Hydroxylierung von 1,9-Didesoxyforskolin (2) ist auf chemischem Wege nicht möglich. Sowohl unter kinetischer als auch thermodynamischer Reaktionsführung werden ausschließlich 11(12)-Enolether vom Typ 68 gebildet, deren Oxidation zu den 12 α -Hydroxyverbindungen 78 und 79 führt. Bei der kombinierten chemisch-mikrobiologischen Umwandlung von 1,9-Didesoxyforskolin (2) in Forskolin (1) muß dementsprechend zuerst die 1 α -Hydroxylierung zu 4 mikrobiell erfolgen und danach die 9 α -Hydroxylierung auf chemischem Wege nach dem Verfahren von Hrib⁵¹).
- 2.) Der Aufbau der Einheit C durch Ringschluß an C-13 gelang in hoher Ausbeute mit den Enonen 105 und 106, die durch Spaltung von 2 zu den Dienonen 69b und 70b sowie nachfolgender HCl-Anlagerung erhalten wurden. Die Konfiguration an C-13 wird dabei durch die Geometrie der Doppelbindung bestimmt. Mit Hilfe des 1,4-Additionsproduktes 107 konnte zum ersten Mal die Synthese der Einheit C des Forskolins stereospezifisch durchgeführt und in einem einzigen Schritt mit der Rückbildung der Δ^{14} -Doppelbindung abgeschlossen werden.
- 3.) Für das neue Konzept einer konvergenten Synthese von 2 bzw. 3 durch Ringschluß an C-8 wurden im Rahmen dieser Arbeit das AB-Ringsystem 116b (aus 91) und für die Einheit C die optisch aktiven Bausteine 124 (aus 119 durch Sharpless-Epoxidierung) sowie 133 (aus 123 durch "Chiral-Pool-Synthese") hergestellt. Der stereochemische Verlauf der Cyclisierung zur Einheit C wurde an den Modellverbindungen 135a und 135b studiert. Die Alkylierung von 116b mit 124 gelang bisher nicht.

4.) Die biogenetisch orientierte Cyclisierung der Triene **155a** bzw. **155b** verläuft stereochemisch unspezifisch und bleibt zudem auf der monocyclischen Stufe stehen. Insgesamt erweist sich diese Methode als nicht geeignet zur Synthese tricyclischer Labdanoxide wie **5** oder **153**.

Von den vier in 1.8. gesteckten Zielen konnten drei in der vorliegenden Arbeit abschließend behandelt werden. Für die Synthese von **2** und **3** in optisch aktiver Form nach dem hier verfolgten Konzept bedarf die Verknüpfung des AB-Grundkörpers mit den Bausteinen für die Einheit C noch eingehenderer Untersuchungen. Erfolgversprechende Alternativen zu der bislang nicht geglückten Öffnung des Epoxids **124** mit dem α -Sulfonylcarbanion von **116b** werden in Absatz 4.3.5. aufgezeigt.

7. Experimenteller Teil

7.1. Verwendete Geräte, Materialien und Methoden

Zur Bestimmung der Schmelzpunkte wurde ein Mikroskopheiztisch nach Kofler (Fa. Reichert) verwendet. Die Schmelzpunkte sind korrigiert.

Die NMR-Spektren wurden mit folgenden Geräten aufgenommen:

WP-80 (Fa. Bruker, 80 MHz, ^1H -NMR), AM-400 (Fa. Bruker, 400 MHz, ^1H -NMR; 100.6 MHz, ^{13}C -NMR und 2D-NMR). Die chemischen Verschiebungen werden in δ -Werten (ppm) bezogen auf TMS oder undeutertes Restlösungsmittel als interne Referenz angegeben. Das Lösungsmittel wird jeweils angeführt.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem IR-Gitterspektrophotometer (Perkin-Elmer, Modell 257 und Modell 1310). Das Lösungsmittel wird jeweils angegeben. Die Konzentration betrug ca. 8-10 mg/0.2 ml. Vermessen wurden die Lösungen in Ultrasilküvetten ($d=2.00\text{ cm}$) der Fa. Hellma.

Die Massenspektren wurden mit den Geräten MAT-CH-5 und MAT-731 (Fa. Varian) aufgenommen. Die Elektronenenergie betrug 70 eV.

Für die analytische Dünnschichtchromatographie (DC) wurden mit Kieselgel beschichtete Aluminiumfolien mit Fluoreszenzindikator (Fa. Merck, Typ-60-F₂₅₄ und Fa. Macherey-Nagel, Alugram SIL G/UV₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm) verwendet. Die Auswertung erfolgte mit dem Molybdätophosphorsäure-Cer-(IV)-sulfat-Sprühreagenz ¹⁶⁹ (25 g Molybdätophosphorsäure und 10 g Cer-(IV)-sulfat in 940 ml Wasser und 60 ml konz. Schwefelsäure) und soweit möglich, mit einem UV-Betrachter (254 nm).

Die präparative Säulenchromatographie (SC) wurde mit selbst gefertigten Säulen der handelsüblichen Größen A (etwa 9 g Kieselgel), B (etwa 60 g Kieselgel) und C (etwa 250 g Kieselgel) durchgeführt. Hierzu wurde Kieselgel der Korngröße 35-70 μm (Fa. Grace) verwendet. Für schwierige Trennprobleme wurden die Säulen mit Kieselgel der Korngröße 20-45 μm (Fa. Grace) gefüllt. Die Substanzen wurden im Laufmittel gelöst, auf eine Vorsäule (1-5 g Kieselgel, 63-100 μm) aufgetragen und mit einer Niederdruckpumpe (Fa. Duramat) bei 1-2 bar eluiert. Einfache Trennungen wurden an Kieselgel der Korngröße 63-100 μm (Fa. ICN Biomedicals) durchgeführt. Das Elutionsmittel

ist jeweils angegeben.

Das System für die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) setzte sich aus den folgenden Einheiten zusammen: Pumpsystem: Modell 6000 der Fa. Waters Associates Inc., UV-Detektor: LC3 der Fa. Pye Unicam, Schreiber: PM 8221 der Fa. Philips. Die Bedingungen und das Säulenmaterial sind jeweils angegeben.

Die CD-Spektren wurden mit dem Jobin-Yvon-ISA Dichrograph Mark III, online verbunden mit einem PDP-8/e-Rechner, gemessen und die UV-Spektren mit dem Duospac 203 (Fa. Jobin-Yvon).

Die Elementaranalysen wurden bei der Fa. Dornis und Kolbe in Mülheim/Ruhr angefertigt.

Drehwerte wurden in einem thermostatisierten Drehrohr (Länge = 10 cm) gemessen. (Polarimeter: Fa. Perkin-Elmer 141); Temperatur, Wellenlänge, Lösungsmittel und Konzentration werden jeweils angegeben.

Für die unter Feuchtigkeitssausschluß durchgeführten Versuche wurden trockene Lösungsmittel nach folgenden Verfahren bereitet: Dichlormethan, Chloroform, Hexamethyldisilazan, Triethylamin, Dimethylformamid, Dimethylsulfat, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretriämid, Benzol, Toluol und Dioxan wurden über Calciumhydrid mehrere Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann destilliert. Diethylether und Tetrahydrofuran (THF) wurden auf die gleiche Weise mit Lithiumaluminiumhydrid behandelt. Ethanol wurde über Magnesiumspänen und tert-Butanol über Natriumstückchen getrocknet. Alle feuchtigkeitsempfindlichen Reaktionen wurden in Glasapparaturen durchgeführt, die zuvor mehrere Stunden bei 120°C ausgeheizt und anschließend unter wechselseitigem Argonüberdruck und Vakuum abgekühlt wurden. Die Eingabe der Substanzen erfolgte mit Hilfe der Septentechnik. Während der Reaktion wurde ein ständiger Argonüberdruck aufrecht erhalten.

Für kleinere Ansätze wurden Injektionsgefäße (Fa. WGA) der handelsüblichen Größen 1, 2, 5 und 10 ml verwendet. Die Gefäße wurden mit teflonkaschierten Aluminiumkappen verschlossen.

Alle Eindampfoperationen wurden, wenn nicht anders angegeben, bei 40°C im Wasserstrahlvakuum mit Hilfe eines Rotationsverdampfers und anschließendem Entfernen des Restlösungsmittels im Ölpumpenvakuum ausgeführt.

Für die Überlassung von 1,9-Didesoxyforskolin bin ich Herrn Dr. D. Böttger (Hoechst AG) zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. D. Dietrich und seinen Mitarbeitern, besonders Herrn M. Gartmann und Herrn H. Kühne, danke ich für die Anfertigung der NMR-Spektren und für die beispielhafte Zusammenarbeit.

Herrn Dr. D. Müller danke ich für die Hilfe bei der Interpretation und Frau I. Schäfer für die Aufnahme der Massenspektren.

Herrn Prof. Dr. F.G. Klärner sowie Herrn Dipl.-Chem. U. Artschwager-Perl danke ich für die Durchführung der Hochdruckexperimente.

Allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, insbesondere aber Herrn Dipl.-Ing. K. Hobert, der mich bei technischen Problemen stets hilfreich unterstützte, möchte ich an dieser Stelle herzlich danken.

7.2. Experimente

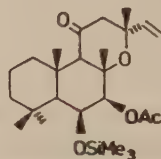
- zu Kap. 2.1. -

7 β -Acetoxy-8,13-epoxy-6 β -trimethylsilanyloxy-labd-14-en-11-on (67b)

Zu einer Lösung von 2 (10 mg, 26.4 μ mol) in trockenem Dichlormethan (200 μ l) wurden N-Methylimidazol (25.2 μ l, 0.32 mmol) und Trimethylsilyltriflat (28.6 μ l, 0.15 mmol) zugespritzt. Nach einer Reaktionszeit von 3 Tagen bei Rt wurde durch Florisil filtriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Dabei fiel reines 67b (11.6mg, 100%) an.

Schmp. 122-123°C (Ethanol)

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 0.15 (s, 9H, 6-O-Si(CH $_3$) $_3$), 0.90 (s, 3H, CH $_3$ -19), 1.10 (s, 3H, CH $_3$ -18), 1.20 (s, 3H, CH $_3$ -16), 1.40 (s, 3H, CH $_3$ -20), 1.48 (s, 3H, CH $_3$ -17), 2.15 (s, 3H, -OCOCH $_3$), 2.58 (verbreitertes s, 2H, 12-H), 2.79 (verbreitertes s, 1H, 9-H), 4.35 (dd, 1H, 6-H), 5.02 und 5.23 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, 2H, CH $_2$ -15), 5.06 (d, 1H, 7-H), 5.97 (X-Teil eines ABX-Spektrums, 1H, 14-H); $J_{8,5}=2.0$ Hz, $J_{6,7}=3.5$ Hz, $|J_{15,15'}|=1.5$ Hz, $J_{\text{cis}14,15}=11.0$ Hz, $J_{\text{trans}14,15}=17.0$ Hz.



IR (CHCl_3): 1720 cm^{-1} (C=O).

MS m/z (%): 391.2666 (100, (M-OAc) $^+$, Berechnet für $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_3\text{Si}^+$: 391.2668), 375 (20), 225 (26).

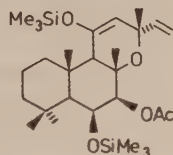
$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$ (450.7)

Ber.	C 66.63	H 9.39
Gef.	C 66.59	H 9.40

7 β -Acetoxy-8,13-epoxy-6 β ,11-bis(trimethylsilanyloxy)-labd-11,14-dien (68a)

Eine Lösung von **2** (30 mg, 0.08 mmol) in trockenem DMF (30 μ l) wurde mit Triethylamin (53.7 μ l, 0.38 mmol) sowie Trimethylchlorsilan (24.4 μ l, 0.19 mmol) versetzt und 40 Stunden bei 130°C gerührt. Nach dieser Zeit (laut DC (Lm: Petrolether-Ethylacetat=4:1) ca. 60% Umsatz) wurde der Reaktionsansatz mit Chloroform verdünnt und durch Florisil (1 g) filtriert. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel i.V. ergab NDSC (Säule A, Petrolether-Ethylacetat =30:1 $\rightarrow$ 5:1) **68a** (2.1 mg, 5%), **67b** (16.1 mg, 45%) und wiedergewonnenes **2** (10.8 mg, 35%).

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 0.18 (s, 9H, 6-O-Si(CH₃)₃), 0.26 (s, 9H, 11-O-Si(CH₃)₃), 0.93 (s, 3H, CH₃-19), 1.13 (s, 3H, CH₃-18), 1.19 (s, 3H, CH₃-16), 1.36 (s, 3H, CH₃-20), 1.50 (s, 3H, CH₃-17), 2.11 (d, 1H, 9-H), 2.18 (s, 3H, -OCOCH₃), 4.40 (dd, 1H, 6-H), 4.62 (d, 1H, 12-H), 4.78 und 5.10 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, 2H, CH₂-15), 4.89 (d, 1H, 7-H), 5.72 (X-Teil eines ABX-Spektrums, 1H, 14-H); J_{6,5}=2.5 Hz, J_{6,7}=3.5 Hz, ⁴J_{9,12}=2.0 Hz, |J_{15,15'}|=2.4 Hz, J_{cis 14,15}=10.0 Hz, J_{trans 14,15}=18.0 Hz.



IR (CHCl₃): 1725 (Ester), 1645 cm⁻¹ (C=C).

MS m/z (%): 522 (6, M⁺), 507 (29), 225 (76), 73 (100).

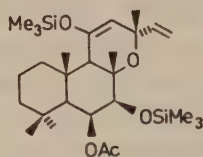
C ₂₈ H ₅₀ O ₅ Si ₂	(522.3)	Ber. für C ₂₇ H ₄₇ O ₅ Si ₂	507.2962	~
		Gef.	507.2960	

6 β -Acetoxy-8,13-epoxy-7,11-bis(trimethylsilanyloxy)-labd-11,14-dien (68b)

Eine Lösung von **67c** (80 mg, 0.18 mmol) in trockenem DMF (300 μ l) wurde mit Triethylamin (60 μ l, 0.43 mmol) und Trimethylchlorsilan (30 μ l, 0.21 mmol) versetzt, auf 100°C erhitzt und 11 Tage bei dieser Temperatur gerührt. Nach dieser Zeit (29 % Umsatz) wurde das Reaktionsgemisch direkt durch SC (8 g Kieselgel, mit 2 g Florisil überschichtet; Petrolether-Ethylacetat-Tri-

ethylamin=35:1:0.036) aufgearbeitet. Dabei konnten 30.2 mg **68b** (27%) und 56.5 mg **67c** (71%) isoliert werden.

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 0.10 (s, 9H, 7-O-Si(CH₃)₃), 0.27 (s, 9H, 11-O-Si(CH₃)₃), 0.92 (s, 3H, CH₃-19), 1.00 (s, 3H, CH₃-18), 1.22 (s, 3H, CH₃-16), 1.31 (s, 3H, CH₃-20), 1.40 (s, 3H, CH₃-17), 2.01 (s, 4H, OCOCH₃ and 9-H), 3.57 (d, 1H, 7-H), 4.60 (d, 1H, 12-H), 4.78 and 5.03 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, 1H, CH₂-15), 5.57 (dd, 1H, 6-H), 5.78 (X-Teil eines ABX-Spektrums, 1H, 14-H); $J_{6,5}=2.5$ Hz, $J_{6,7}=4.3$ Hz, $^4J_{9,12}=2.1$ Hz, $|J_{15,15'}|=2.0$ Hz, $J_{\text{cis } 14,15}=10.7$ Hz, $J_{\text{trans } 14,15}=17.0$ Hz.



IR (CHCl₃): 1745 (Ester), 1650 cm⁻¹ (C=C).

MS m/z (%): 522 (5, M⁺), 507 (40), 417 (34), 73 (100).

$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}_2$	(522.3)	Ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}_2$	522.3198
		Gef.	522.3197

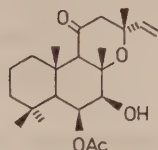
Umsetzung von 2 mit Ethyltrimethylsilylacetat - Tetra-N-butylammonium-fluorid (ETSA - TBAF)

Zu einer Lösung von 2 (200 mg, 0.53 mmol) und TBAF (21.2 μl einer einmolaren Lösung in THF; 21.2 μmol) in 0.4 ml Dioxan wurde bei 100°C ETSA (387.2 μl , 1.06 mmol) zugespritzt. Nach 135 Minuten bei dieser Temperatur wurde erneut einmolare TBAF-Lösung (21.2 μl) zugegeben und nach weiteren 25 Minuten bei 100°C das Lösungsmittel i.V. entfernt. Anschließende NDSC (Säule B, Petrolether-Ethylacetat=10:1) lieferte **68b** (146 mg, 53%), **67c** (30.7 mg, 13%) und **67a** (49.3 mg, 25%).

6 β -Acetoxy-8,13-epoxy-7 β -hydroxy-labd-14-en-11-on (67a)

Schmp. 140-143°C (Hexan-Ethylacetat)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.93 (s, 3H, CH_3 -19), 0.97 (s, 3H, CH_3 -18), 1.27 (s, 3H, CH_3 -16), 1.36 (s, 3H, CH_3 -20), 1.43 (s, 3H, CH_3 -17), 2.05 (s, 3H, OCOCH_3), 2.62 (s, 3H, 12-H and 9-H), 3.85 (dd, 1H, 7-H), 4.98 and 5.14 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, 2H, CH_2 -15), 5.74 (dd, 1H, 6-H), 5.95 (X-Teil eines ABX-Systems, 1H, 14-H). $J_{6,5}=2.0$ Hz, $J_{6,7}=4.3$ Hz, $J_{7,\text{OH}}=2.0$ Hz, $|J_{15,15'}|=1.0$ Hz, $J_{\text{cis}14,15}=11.0$ Hz, $J_{\text{trans}14,15}=17.5$ Hz.



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DEPT, CDCl_3) $^{\circ}\text{170}$: δ = 16.5 (C-20), 18.2 (C-2), 21.5 (C-17), 22.7 (C-19), 23.0 (OCOCH_3), 31.4 (C-16), 33.0 (C-18), 33.9 (C-4), 38.00 (C-10), 41.2 (C-1), 43.8 (C-3), 49.6 (C-12), 53.9 (C-5), 65.0 (C-7), 70.6 (C-9), 75.0 (C-8), 79.2 (C-13), 79.8 (C-16), 112.3 (C-15), 146.4 (C-14), 170.9 (OCOCH_3), 205.9 (C-11).

IR (CHCl_3): 3600-3300 (OH), 1740-1720 cm^{-1} (C=O).

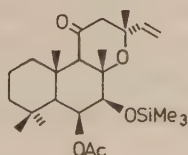
MS m/z (%): 378 (4, M^+), 363 (12), 345 (15), 293 (22), 233 (19), 207 (26), 43 (100).

$\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5$	(378.5)	Ber. für $\text{C}_{22}\text{H}_{34}\text{O}_5$	378.2406
		Gef.	378.2404

6 β -Acetoxy-8,13-epoxy-7 β -trimethylsilanyloxy-labd-14-en-11-on (67c)

Schmp. 88-91°C (CH_3CN)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 0.12 (s, 9H, 7-O-Si(CH_3) $_3$), 0.89 (s, 3H, CH_3 -19), 0.97 (s, 3H, CH_3 -18), 1.23 (s, 3H, CH_3 -16), 1.32 (s, 3H, CH_3 -20), 1.36 (s, 3H, CH_3 -



17), 2.08 (s, 3H, OCOCH_3), 2.59 (schmales m, $W_{1/2}=3\text{Hz}$, 2H, CH_2 -12), 2.61 (s, 1H, 9-H), 3.72 (d, 1H, 7-H), 5.01 and 5.12 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, 2H, CH_2 -15), 5.53 (dd, 1H, 6-H), 5.94 (X-Teil eines ABX-Spektrums, 1H, 14-H); $J_{6,5}=2.0\text{ Hz}$, $J_{6,7}=4.5\text{ Hz}$, $|J_{15,15'}|=1.0\text{ Hz}$, $J_{\text{cis } 14,15}=11.0\text{ Hz}$, $J_{\text{trans } 14,15}=17.5\text{ Hz}$.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl_3): $\delta = 0.2$ (7-O-Si(CH_3) $_3$), 16.3 (C-20), 18.2 (C-2), 21.3 (C-17), 22.9 (OCOCH_3 and C-19), 31.2 (C-16), 33.0 (C-18), 33.8 (C-4), 37.5 (C-10), 41.2 (C-1), 43.9 (C-3), 49.6 (C-12), 53.9 (C-5), 65.6 (C-7), 71.8 (C-9), 74.6 (C-8), 79.3 (C-13), 79.8 (C-6), 111.8 (C-15), 146.9 (C-14), 169.9 (OCOCH_3), 206.5 (C-11).

IR (CHCl $_3$): 1740 ($\nu=\text{O}$, Ester), 1720 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, Keton).

MS m/z (%): 435 (12), 367 (15), 307 (50), 279 (42), 233 (32), 117 (67), 73 (100).

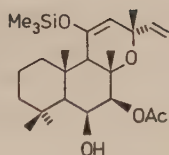
$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$	(450.7)	Ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{Si}$	435.2567
		Gef.	435.2567

Umsetzung von 2 mit Trimethyliodsilan - Hexamethyldisilazan

Eine Lösung von sorgfältig getrocknetem **2** (100 mg, 0.26 mmol) und Hexamethyldisilazan (132 μl , 0.63 mmol) in 4 ml Dichlormethan wurde bei -10°C mit Trimethyliodsilan (80 μl , 0.59 mmol) versetzt, anschließend auf Rt aufgewärmt (20 Minuten) und 205 Minuten bei dieser Temperatur geüht. Nach Filtration durch Florisil und Abdestillieren des Lösungsmittels ergab NDSC (Säule B, Petrolether-Ethylacetat=30:1-10:1) **68a** (12.4 mg, 9%), **68c** (60.3 mg, 51%) sowie ein 4:1-Gemisch (^1H -NMR) von **69a** und **70a** (33.1 mg, 24%).

7 β -Acetoxy-8,13-epoxy-6 β -hydroxy-11-trimethylsilanyloxy-
labd-11,14-dien (68c)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, COSY, CDCl_3): δ = 0.23 (s, 9H, 11-O-Si(CH₃)₃), 0.93 (s, 3H, CH₃-19), 1.18 (s, 3H, CH₃-18), 1.20 (s, 3H, CH₃-16), 1.44 (s, 3H, CH₃-20), 1.61 (s, 3H, CH₃-17), 2.07 (d, 1H, 9-H), 2.14 (s, 3H, -OCOCH₃), 4.34 (dd, 1H, 6-H), 4.58 (d, 1H, 12-H), 4.78 and 5.12 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, 2H, CH₂-15), 4.89 (d, 1H, 7-H), 5.70 (X-Teil eines ABX-Spektrums, 1H, 14-H); $J_{6,5}=2.0$ Hz, $J_{6,7}=3.6$ Hz, $^4J_{9,12}=2.5$ Hz, $|J_{15,15'}|=2.0$ Hz, $J_{\text{cis } 14,15}=10.5$ Hz, $J_{\text{trans } 14,15}=17.0$ Hz.



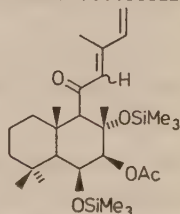
IR (CHCl_3): 3600 (OH), 1735 (C=O), 1650 cm^{-1} (C=C).

MS m/z (%): 450 (3, M^+), 435 (23), 183 (24), 83 (100).

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$	(450.7)	Ber. für $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{Si}$	435.2567
		Gef.	435.2567

Gemisch von (12E)-7 β -Acetoxy-6 β ,8-bis(trimethylsilanyloxy)-
labda-12,14-dien-11-on (69a) und
(12Z)-7 β -Acetoxy-6 β ,8-bis(trimethylsilanyloxy)-labda-12,14-dien-11-on (70a)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, COSY, $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ Korrelation, CDCl_3): δ = -0.06 (s, 9H, 8-O-Si(CH₃)₃), 0.13 (s, 9H, 6-O-Si(CH₃)₃), 0.89 (s, 3H, CH₃-19), 1.05 (d, 1H, 5-H), 1.08 (s, 3H, CH₃-18), 1.32 (m, 3H), 1.46 (s, 3H, CH₃-20), 1.65 (s, 3H, CH₃-17), 2.14 und 2.19 (2s, 2x3H, OCOCH₃ und CH₃-16), 2.81 und 2.83 (2s, 2x1H, 9-H von **69a** und **70a**), 4.36 (dd, 1H, 6-H), 4.75 (d, 1H, 7-H), 5.42 und 5.61 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, CH₂-15 of **69a**), 5.42 und 5.56 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, CH₂-15 von **70a**), 6.10 und 6.15 (2s, 12-H von **69a** und **70a**), 6.31 (X-Teil eines ABX-Spektrums, 14-H of **69a**), 7.70 (X-



Teil eines ABX-Spektrums 14-H of **70a**), $J_{5,6}=2.0$ Hz, $J_{6,7}=3.5$ Hz, $|J_{15,15}|$ nicht sichtbar, $J_{cis14,15}$ von **69a** = 13.2 Hz, $J_{trans 14,15}$ von **69a** = 17.7 Hz, $J_{cis14,15}$ von **70a** = 8.8 Hz, $J_{trans 14,15}$ von **10a** = 17.6 Hz. Aus den Integralen der getrennten Signale wurde ein 4:1-Isomerenverhältnis für **69a** und **70a** abgeschätzt.

^{13}C -NMR (100.61 MHz, $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ -Korrelation, CDCl_3): δ = 1.1 (6-O-Si(CH₃)₃), 2.7 (8-O-Si(CH₃)₃), 13.5 (C-16), 16.1 (C-20), 18.5 (C-2), 20.5 (C-17), 22.2 (OCOCH₃), 23.3 (C-19), 33.3 (C-18), 33.9 (C-4), 40.8 (C-10), 42.7 (C-1), 44.3 (C-3), 56.1 (C-5), 71.6 (C-6), 72.6 (C-9), 79.9 (C-8), 83.2 (C-7), 120.3 (C-15 von **69a**), 121.2 (C-15 von **70a**), 131.4 (C-12 von **70a**), 133.0 (C-12 von **69a**), 135.0 (C-14 von **70a**), 141.1 (C-14 von **69a**), 146.7 (C-13 von **70a**) 148.0 (C-13 von **69a**), 170.5 (OCOCH₃), 202.8 (C-11 von **70a**), 203.8 (C-11 von **69a**).

IR (CHCl_3): 1730 (C=O, Ester), 1675 (C=O, Enon), 1580 cm^{-1} (C=C).

MS m/z (%): 522 (12, M^+), 289 (22), 225 (54), 95 (100).

UV (CH_3CN): λ_{max} = 270nm, ϵ = 11900.

$\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}_2$	(522.3)	Ber. für $\text{C}_{28}\text{H}_{50}\text{O}_5\text{Si}_2$	522.3197
		Gef.	522.3198

68d und 68h aus 67b

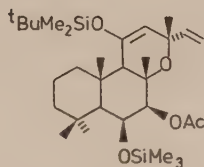
Eine Suspension von KH (36.8 mg, 0.918 mmol) und tert-Butyldimethylchlorsilan (46.1 mg, 0.306 mmol) in THF (0.5 ml) wurde bei 20°C mit einer Lösung von **67b** (45.9 mg, 0.102 mmol) in THF (0.5 ml) versetzt und 3 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Bei 0°C wurde dann der Überschuß an KH mit tert-Butanol (77 μl , 0.816 mmol) zerstört und das Reaktionsgemisch direkt durch Kieselgel (3 g), das mit Florisil (2 g) überschichtet war, filtriert (Lm: Petrolether-Ethylacetat-Triethylamin=50:1:0.05). Anschließende SC (a: 7 g Kieselgel (Petrolether-Ethylacetat=60:1), b: 5 g Kieselgel (Petrolether-

Ethylacetat=100:1)) lieferte **67b** (3.1 mg, 7%), **68d** (35.3 mg, 62%) und **68h** (9.1 mg, 17%). Laut DC entstanden sowohl **67b** als auch **68h** erst während der Aufarbeitung.

7 β -Acetoxy-8,13-epoxy-6 β -trimethylsilanyloxy-11-(tert-butyl-dimethylsilanyloxy)-labd-11,14-dien (**68d**)

Schmp. 113-115°C (Ethanol)

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, C_6D_6): δ = 0.20 (s, 15H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2 + \text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.86 (s, 3H, CH_3), 0.98 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.20 (s, 3H, CH_3), 1.34 (s, 3H, CH_3), 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.77 (s, 3H, CH_3), 1.89 (s, 3H, OCOCH_3), 2.32 (d, 1H, 9-H), 2.47-2.84 (m, 1H), 4.52 (dd, 1H, 6-H), 4.79 (d, 1H, 12-H), 4.93 (dd, 1H, 15-H), 5.28 (d, 1H, 7-H), 5.50 (dd, 1H, 15'-H), 6.93 (dd, 1H, 14-H); $J_{9,12}=2.0$ Hz, $J_{6,5}=2.0$ Hz, $J_{6,7}=3.5$ Hz, $|J_{15,15'}|=2.5$ Hz, $J_{15,14}=10.0$ Hz, $J_{15',14}=17.0$ Hz.



IR (CCl_4): 1740 (CO), 1645 cm^{-1} (C=C).

MS m/z (%): 549 (17, $(\text{M}-\text{CH}_3)^+$), 225 (60), 73 (100).

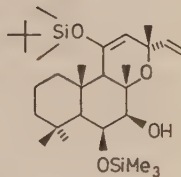
$\text{C}_{31}\text{H}_{56}\text{O}_5\text{Si}_2$ (564.9)

Ber. C 65.91 H 9.99

Gef. C 66.04 H 9.95

8,13-Epoxy-7 β -hydroxy-6 β -trimethylsilanyloxy-11-(tert-butyl-dimethylsilanyloxy)-labd-11,14-dien (**68h**)

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, C_6D_6): δ = 0.22-0.38 (s, 15H, SiCH_3 -Signale), 0.96 (s, 3H, CH_3), 1.00 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.30 (s, 3H, CH_3), 1.33 (s, 3H, CH_3), 1.59 (s, 3H, CH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 2.14 (d, 1H, 7-OH), 2.37 (d, 1H, 9-H), 2.50-2.87 (m, 1H), 3.52 (dd, 1H, 7-H), 4.52 (dd, 1H, 6-H), 4.74 (d, 1H, 12-H), 4.90 (dd, 1H, 15-H), 5.25 (dd,



- zu Kap. 2.1. -

1H, 15'-H), 5.91 (dd, 1H, 14-H); $J_{7,0H}=3.0$ Hz, $J_{9,12}=2.5$ Hz, $J_{7,6}=2.0$ Hz, $J_{15,5}=3.5$ Hz, $|J_{15,15'}|=2.0$ Hz, $J_{15,14}=10.0$ Hz, $J_{15',14}=17.0$ Hz.

IR (CCl₄): 3590 (OH), 1740 und 1645 cm⁻¹ (C=C).

MS m/z (%): 507 (19, (M-CH₃)⁺), 225 (34), 73 (100).

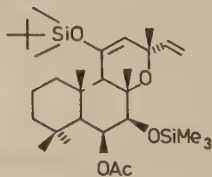
C₂₉H₅₄O₄Si₂ (522.3)

6β-Acetoxy-8,13-epoxy-7β-trimethylsilanyloxy-11-(tert-butyl)-dimethylsilanyloxy)-labd-11,14-dien (68f)

Die Herstellung von 68f aus 67c erfolgte genau nach dem für 68d beschriebenen Verfahren. Filtration durch Kieselgel (3 g, mit 2 g Florisil überschichtet) mit Petrolether-Ethylacetat-Triethylamin=50:1:0.05 lieferte 68f mit 86% Ausbeute.

Schmp. 151-154°C (Ethanol).

¹H-NMR (80 MHz, C₆D₆): δ = 0.30-0.50 (s, 15H, SiCH₃ Signale), 1.11 (s, 12H, C(CH₃)₃ + CH₃), 1.13 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.63 (s, 3H, CH₃), 1.80 (s, 3H, CH₃), 1.92 (s, 3H, OCOCH₃), 2.30 (d, 1H, 9-H), 2.65-3.00 (m, 1H), 3.85 (d, 1H, 7-H), 4.90 (d, 1H, 12-H), 5.02 (dd, 1H, 15-H), 5.40 (dd, 1H, 15'-H), 5.93 (m, 1H, 6-H), 6.06 (dd, 1H, 14-H); $J_{9,12}=2.0$ Hz, $J_{7,6}=6.0$ Hz, $J_{15,14}=10.0$ Hz, $|J_{15,15'}|=2.0$ Hz, $J_{15',14}=18.0$ Hz.



IR (CCl₄): 1745 (CO), 1650 cm⁻¹ (C=C).

MS m/z (%): 549 (14, (M-CH₃)⁺), 459 (18), 73 (100).

C₃₁H₅₆O₅Si₂ (564.9)

Ber. C 65.91 H 9.99

Gef. C 65.88 H 10.00

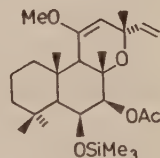
68e und 77b aus 67b

Eine Suspension von Dimethylsulfat (32.3 µl, 0.342 mmol) und KH (41.2 mg, 1.026 mmol) in THF (0.5 ml) wurde mit einer Lösung von 67b (51.3 mg, 0.114 mmol) in THF (0.5 ml) versetzt und 7 Stunden bei Rt gerührt. Nach der Zerstörung des KH-Überschusses mit tert-Butanol (86 µl, 0.912 mmol) bei 0°C (Reaktionsdauer: 5 Minuten) wurde durch Kieselgel (5 g; mit 3 g Florisil überschichtet) mit Petrolether-Ethylacetat-Triethylamin=50:1:0.05 filtriert. Anschließend NDSC (Säule A, Petrolether-Ethylacetat=60:1) ergab 68e (37.7 mg, 73%) und 77b (2.0 mg, 4%).

7β-Acetoxy-8,13-epoxy-11-methoxy-6β-trimethylsilanyloxy-labd-11,14-dien (68e)

Schmp. 101-103°C (Ethanol)

¹H-NMR (80 MHz, C₆D₆): δ = 0.21 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.85 (s, 3H, CH₃), 1.22 (s, 3H, CH₃), 1.34 (s, 3H, CH₃), 1.60 (s, 3H, CH₃), 1.74 (s, 3H, CH₃), 1.90 (s, 3H, OCOCH₃), 2.36 (d, 1H, 9-H), 2.44-2.79 (m, 1H), 3.10 (s, 3H, OCH₃), 4.36 (d, 1H, 12-H), 4.53 (dd, 1H, 6-H), 4.94 (dd, 1H, 15-H), 5.29 (d, 1H, 7-H), 5.48 (dd, 1H, 15'-H), 5.91 (dd, 1H, 14-H); J_{9,12}=2.0 Hz, J_{6,7}=3.5 Hz, J_{6,5}=2.0 Hz, |J_{15,15'}|=2.5 Hz, J_{15,14}=10.0 Hz, J_{15',14}=17.0 Hz.



IR (CCl₄): 1740 (CO), 1650 cm⁻¹ (C=C).

MS m/z (%): 449 (36, (M-CH₃)⁺), 225 (90), 73 (65), 43 (100).

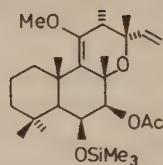
C₂₆H₄₄O₅Si (464.7)

Ber. C 67.20 H 9.54

Gef. C 67.23 H 9.52

7 β -Acetoxy-8,13-epoxy-6 β -trimethylsilyloxy-12 α -methyl-
labd-9(11),14-dien (77b)

¹H-NMR (80 MHz, C₆D₆): δ = 0.21 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.86 (s, 3H, CH₃), 1.21 (s, 3H, CH₃), 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.50 (s, 3H, CH₃), 1.52 (d, 3H, CH₃-21), 1.68 (s, 3H, CH₃), 1.89 (s, 3H, OCOCH₃), 2.32 (m, W _{1/2}=8 Hz, 1H, 12-H), 3.31 (s, 3H, OCH₃), 4.54 (dd, 1H, 6-H), 4.95 (dd, 1H, 15-H'), 5.22 (d, 1H, 7-H), 5.40 (dd, 1H, 15-H), 5.84 (dd, 1H, 14-H); J_{6,7}=4.0 Hz, J_{6,5}=2.0 Hz, |J_{15',15}|=2.5 Hz, J_{15',14}=10.0 Hz, J_{15,14}=17.0 Hz, J_{12,12 α -Me}=2.0 Hz.



IR (CCl₄): 1740 (C=O), 1650 cm⁻¹ (C=C).

MS m/z (%): 479 (7, M⁺), 463 (26), 225 (78), 73 (74), 43 (100).

C₂₇H₄₆O₅Si (478.7)

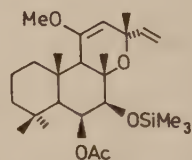
68g und 77c aus 67c

Die Herstellung von **68g** und **77c** erfolgte analog zu **68e**. Filtration an Kieselgel (5 g; mit 3 g Florisil überschichtet) ergab **68g** (94%) und **77c** (4%).

6 β -Acetoxy-8,13-epoxy-11-methoxy-7 β -trimethylsilylanyl-labd-11,14-dien (68g)

Schmp. 120-124°C (Ethanol)

¹H-NMR (80 MHz, C₆D₆): δ = 0.36 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.00 (s, 3H, CH₃), 1.02 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.52 (s, 3H, CH₃), 1.63 (s, 3H, CH₃), 1.80 (s, 3H, OCOCH₃), 2.21 (d, 1H, 9-H), 2.51-2.86 (m, 1H), 3.10 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (d, 1H, 7-H), 4.36 (d, 1H,



12-H), 4.91 (dd, 1H, 15-H), 5.29 (dd, 1H, 15'-H), 5.82 (dd, 1H, 6-H), 5.94 (dd, 1H, 14-H); $J_{9,12}=2.2$ Hz, $J_{7,6}=4.5$ Hz, $|J_{15,15'}|=2.5$ Hz, $J_{15,14}=10.0$ Hz, $J_{15',14}=17.0$ Hz, $J_{6,5}=2.0$ Hz.

IR (CCl₄): 1745 (C=O), 1650 cm⁻¹ (C=C).

MS m/z (%): 449 (45, (M-CH₃)⁺), 359 (42), 299 (22), 117 (34), 73 (94), 43 (100).

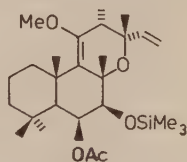
C₂₆H₄₄O₅Si (464.7)

Ber. C 67.20 H 9.54

Gef. C 67.30 H 9.58

6β-Acetoxy-8,13-epoxy-7β-trimethylsilanyloxy-12α-methyl-
labd-9(11),14-dien (77c)

¹H-NMR (80 MHz, C₆D₆): δ = 0.35 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 1.02 (s, 3H, CH₃), 1.08 (s, 3H, CH₃), 1.33 (s, 3H, CH₃), 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.58 (d, 3H, CH₃-12), 1.62 (s, 3H, CH₃), 1.80 (s, 3H, CH₃), 2.20 (m, $\omega_{1/2}=8$ Hz, 1H, 12-H), 2.40-2.72 (m, 1H), 3.33 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (d, 1H, 6-H), 4.95 (dd, 1H, 15'-H), 5.22 (dd, 1H, 15-H), 5.64-6.06 (dd, 1H, 14-H), 6.86 (dd, 1H, 6-H); $J_{12,12\alpha-Me}=2.0$ Hz, $J_{6,7}=4.0$ Hz, $|J_{15,15'}|=2.0$ Hz, $J_{15',14}=10.0$ Hz, $J_{15,14}=17.0$ Hz.



IR (CCl₄): 1745 (C=O), 1650 cm⁻¹ (C=C).

MS m/z (%): 479 (9, M⁺), 463 (29), 373 (42), 73 (89), 43 (100).

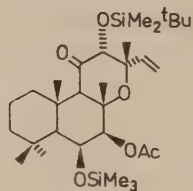
C₂₇H₄₆O₅Si (478.7)

Oxidation von 68d mit m-Chlorperoxybenzoesäure (MCPBA)

Eine Suspension von Kaliumcarbonat (108.4 mg, 0.784 mmol) und **68d** (88.4 mg, 0.157 mmol) wurde bei -78°C langsam mit einer Lösung von MCPBA (135.3 mg, 0.627 mmol) in 1 ml Dichlormethan versetzt, auf 0°C aufgewärmt und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Nach erneuter Zugabe von MCPBA (67.7 mg, 0.314 mmol) und weiterem Rühren bei 0°C (26 Stunden), wurde durch Kieselgel (8 g; mit 2 g Florisil überschichtet) mit Petrolether-Ethylacetat =50:1 filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Anschließende NDSC (Säule A, Petrolether-Aceton=80:1) lieferte **79** (28.2 mg, 31%), **68d** (8.1 mg, 9%) und 22.7 mg eines polareren Produktes, dessen Struktur nicht aufgeklärt wurde.

7 β -Acetoxy-8,13-epoxy-6 β -trimethylsilanyloxy-12 α -(tert-butyl-dimethylsilanyloxy)-labd-14-en-11-on (**79**)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 0.13-0.36 (s, 15H, SiCH₃-Signale), 0.72 (s, 3H, CH₃-18), 1.00 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.12 (s, 3H, CH₃-20), 1.42 (s, 3H, CH₃-16), 1.60 (s, 3H, CH₃-19), 1.69 (s, 3H, CH₃-17), 1.98 (s, 3H, OCOCH₃), 2.82 (m, 1H), 3.26 (s, 1H, 9-H), 4.07 (s, 1H, 12-H), 4.43 (dd, 1H, 6-H), 5.20 (dd, 1H, 15-H), 5.44 (d, 1H, 7-H), 6.00 (dd, 1H, 15'-H), 6.30 (dd, 1H, 14-H); $J_{6,7}=3.5$ Hz, $J_{6,5}=2.0$ Hz, $|J_{15,15'}|=2.0$ Hz, $J_{15,14}=11.0$ Hz, $J_{15',14}=17.5$ Hz.



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DEPT, C_6D_6) 170): δ = -5.24 (Si(CH₃)₃), -3.59 (Si(CH₃)₃), 0.78 (Si(CH₃)₃), 17.27 (C-20), 18.71 (C-2), 21.13 (C-17), 23.48 (OCOCH₃), 25.78 (C-19), 26.15 (C(CH₃)₃), 30.47 (C-16), 32.83 (C-18), 34.04 (C-4), 38.68 (C-10), 41.98 (C-1), 43.93 (C-3), 55.70 (C-5), 64.69 (C-7), 71.84 (C-9), 77.46 und 78.91 (C-8 und C-13), 79.92 (C-6), 81.33 (C-12), 115.45 (C-15), 142.16 (C-14), 169.66 (OCOCH₃), 205.97 (C-11).

IR (CCl_4): 1735 cm^{-1} (C=O).

MS m/z (%): 510 (10), 453 (10), 393 (18), 363 (10), 319 (25), 303 (23), 229 (33), 225 (100), 73 (82).

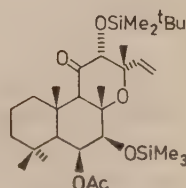
$C_{31}H_{56}O_6Si_2$ (580.9) Ber. C 64.09 H 9.72
Gef. C 64.20 H 9.68

6 β -Acetoxy-8,13-epoxy-7 β -trimethylsilanyloxy-12 α -(tert-butyl-dimethylsilanyloxy)-labd-14-en-11-on (78)

78 wurde aus **68f** hergestellt, wie für **79** beschrieben. NDSC (Säule A, Petrolether-Ethylacetat=150:1) ergab **78** (15.7 mg, 43%) und wiedergewonnenes **68f** (14.5 mg, 40%).

Schmp. 106-109°C (Ethanol)

1H -NMR (400 MHz, C_6D_6): δ = 0.12-0.33 (s, 15H, SiCH₃-Signale), 0.92 (s, 3H, CH₃-20), 0.96 (s, 3H, CH₃-19), 1.01 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.42 (s, 3H, CH₃-16), 1.55 (s, 3H, CH₃-18), 1.64 (s, 3H, CH₃-17), 1.75 (s, 3H, OCOCH₃), 2.82 (m, 1H), 3.10 (s, 1H, 9-H), 3.94 (d, 1H, 7-H), 4.09 (s, 1H, 12-H), 5.10 (dd, 1H, 15-H), 5.53 (dd, 1H, 15'-H), 5.80 (dd, 1H, 6-H), 6.29 (dd, 1H, 14-H); $J_{7,6}=4.5$ Hz, $|J_{15,15'}|=2.0$ Hz, $J_{15,14}=10.5$ Hz, $J_{15',14}=17.5$ Hz, $J_{6,5}=2.2$ Hz.



^{13}C -NMR (100.6 MHz, C_6D_6)¹⁷⁰: δ = 0.43 (Si(CH₃)₃), 16.99 (C-20), 18.65 (C-2 und C(CH₃)₃), 20.98 (C-17), 23.15 (OCOCH₃), 24.52 (C-19), 26.13 (C(CH₃)₃), 29.08 (C-16), 32.92 (C-18), 33.99 (C-4), 38.35 (C-10), 41.59 (C-1), 44.11 (C-3), 54.52 (C-5), 64.21 (C-7), 71.92 (C-9), 79.07 und 79.21 (C-8 und C-13), 80.33 (C-6 und C-12), 114.19 (C-15), 143.09 (C-14), 169.41 (OCOCH₃), 206.40 (C-11).

IR (CCl₄): 1745 und 1730 cm⁻¹ (C=O).

MS m/z (%): 565 (1, (M-CH₃)⁺), 510 (23), 453 (74), 393 (65), 117 (47), 73 (100).

$C_{31}H_{56}O_6Si_2$	(580,9)	Ber.	C 64.09	H 9.80
		Gef.	C 64.29	H 9.80

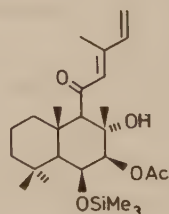
Spaltung von 2 mit Trimethyliodsilan

1.) Eine Lösung von sorgfältig getrocknetem **2** (500 mg, 1,32 mmol) und Hexamethyldisilazan (825 μ l, 3,94 mmol) in Dichlormethan (8 ml) wurde bei 0°C mit Trimethyliodsilan (531 μ l, 3,92 mmol) versetzt. Das Gemisch wurde 150 Minuten bei 40°C gerührt und nach Entfernen des Lösungsmittels an Kieselgel (45 g, mit 5 g Florisil überschichtet) mit Petrolether-Ethylacetat-Triethylamin=25:1:0,026 vorgetrennt. Anschließende NDSC (Säule B, Petrolether-Ethylacetat-Triethylamin=35:1:0,036) ergab ein 4:1-Gemisch von **69a** und **70a** (458 mg, 66%) sowie **68a** (32,5 mg, 5%).

2.) Eine Lösung von sorgfältig getrocknetem **2** (1,0 g, 2,645 mmol) und Hexamethyldisilazan (1,52 ml, 7,207 mmol) in Dichlormethan (10 ml) wurde bei Rt mit Trimethyliodsilan (0,98 ml, 6,887 mmol) versetzt. 285 Minuten wurde unter Rückfluß erhitzt und das Reaktionsgemisch dann direkt an Kieselgel (50 g; mit 10 g Florisil überschichtet) mit Petrolether-Ethylacetat-Triethylamin=40:1:0,025 grob vorgereinigt. Nach Abdestillieren der Lösungsmittel wurde in Methanol-Chloroform=3:1 (40 ml) aufgenommen, Camphersulfonsäure (58,0 mg, 0,249 mmol) zugefügt und 20 Minuten bei Rt gerührt. Nach Neutralisation mit Natriumhydrogencarbonat wurde abfiltriert und das Lösungsmittel abdestilliert. Anschließende NDSC (Säule B, Petrolether-Ethylacetat=8:1) lieferte **69b** (571,1 mg, 48%), **70b** (274,3 mg, 23%) und 22,8 mg (2%) Mischfraktion.

(12E)-7 β -Acetoxy-8-hydroxy-6 β -trimethylsilanyloxy-labda-12,14-dien-11-on (**69b**)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 0,15 (s, 9H, 6-O-Si(CH₃)), 0,92 (s, 3H, CH₃-19), 1,05 (d, 1H, 5-H), 1,11 (s, 3H, CH₃-18), 1,47 (s, 3H, CH₃-20), 1,59 (s, 3H, CH₃-17), 2,18



(s, 6H, OCOCH₃ und CH₃-16), 2.79 (s, 1H, 9-H), 4.39 (dd, 1H, 6-H), 4.75 (d, 1H, 7-H), 5.41 und 5.62 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, 2H, CH₂-15), 6.20 (s, 1H, 12-H), 6.32 (X-Teil eines ABX-Spektrums, 1H, 14-H); J_{5,6}=1.5 Hz, J_{6,7}= 3.5 Hz, J_{15,15'} nicht sichtbar, J_{cis14,15}=11.0 Hz, J_{trans14,15}= 17.5 Hz.

IR (CHCl₃): 3600-3300 (OH), 1735 (C=O, Ester), 1675 (C=O, Enon), 1620, 1580 cm⁻¹ (C=C).

MS m/z (%): 450 (17, M⁺), 225 (44), 95 (100).

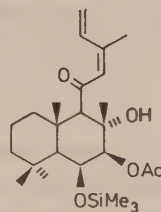
UV (CH₃CN): λ_{max} = 270nm, ε = 22000.

CD (CH₃CN): λ_{max} = 271 nm, Δε = (+2.81).

C ₂₅ H ₄₂ O ₅ Si	(450.7)	Ber. für C ₂₅ H ₄₂ O ₅ Si	450.2801
		Gef.	450.2802

(12Z)-7β-Acetoxy-8-hydroxy-6β-trimethylsilanyloxy-labda-12,14-dien-11-on (70b)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 0.16 (s, 9H, 6-O-Si(CH₃)₃), 0.93 (s, 3H, CH₃-19), 1.03 (d, 1H, 5-H), 1.11 (s, 3H, CH₃-18), 1.47 (s, 3H, CH₃-20), 1.57 (s, 3H, CH₃-17), 1.94 (s, 3H, CH₃-16), 2.17 (s, 3H, OCOCH₃), 2.78 (s, 1H, 9-H), 4.41 (dd, 1H, 6-H), 4.74 (d, 1H, 7-H), 5.42 und 5.59 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, 2H, CH₂-15), 6.13 (s, 1H, 12-H), 7.59 (X-Teil eines ABX-Spektrums, 1H, 14-H); J_{5,6}=2.0 Hz, J_{6,7}=3.5 Hz, J_{15,15'} nicht sichtbar, J_{cis 14,15}=11.0 Hz, J_{trans 14,15}=17.5 Hz.



- zu Kap. 3.2. und 3.3. -

IR (CHCl₃): 3600-3300 (OH), 1735 (C=O, Ester), 1670 (C=O, Enon),
1615, 1575 cm⁻¹ (C=C).

MS m/z (%): 450 (17, M⁺), 435 (2), 225 (43), 95 (84), 43 (100).

UV (CH₃CN): λ_{max} = 272nm, ε = 13000.

CD (CH₃CN): λ_{max} = 267 nm, Δε = +5.02.

C ₂₅ H ₄₂ O ₅ Si	(450.7)	Ber. für C ₂₅ H ₄₂ O ₅ Si	450.2802
		Gef.	450.2801

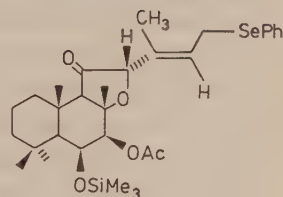
Umsetzung von 69b mit N-Phenylselenophthalimid (NPSP)

1.) Eine Lösung von **69b** (150 mg, 0.33 mmol) in Dichlormethan (3 ml) wurde bei 0°C mit Camphersulfonsäure (7 mg, 0.03 mmol) und NPSP (151 mg, 0.50 mmol) versetzt. Eine Stunde wurde bei dieser Temperatur belassen, dann auf Rt aufgewärmt und weitere 24 Stunden gerührt. Abdestillieren des Lösungsmittels, Filtration durch Florisil (15 g, Laufmittel: Petrolether-Ethylacetat=20:1), erneutes Abdestillieren der Lösungsmittel und anschließende NDSC (Säule B, Petrolether-Ethylacetat=25:1-5:1) lieferten **95** (24.7 mg, 21%), **96** (12.9 mg, 7%) und **69b** (13.8 mg, 9%).

2.) In einem zweiten Versuch wurde **69b** (100mg, 0.22 mmol) mit Camphersulfonsäure (4.7 mg, 0.02 mmol) und NPSP (100.7 mg, 0.33 mmol) umgesetzt, wie oben beschrieben. Laut DC (Petrolether-Ethylacetat=8:1, 2x entwickelt) war der Umsatz nach 12 Stunden vollständig. Anschließende NDSC (analog zu 1.) ergab **95** (48 mg, 37%) und **69b** (25 mg, 25%).

(12S,13E)-7 β -Acetoxy-8,12-epoxy-15-phenylselanyl-6 β -trimethylsilanyloxy-
labd-13-en-11-on (95)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, COSY, CDCl_3): δ = 0.18 (s, 9H, 6-O-Si(CH₃)₃), 0.95 (s, 3H, CH₃-19), 1.10 (s, 3H, CH₃-18), 1.29 (s, 3H, CH₃-20), 1.40 (d, 3H, CH₃-16), 1.48 (s, 3H, CH₃-17), 2.11 (s, 1H, 9-H), 2.19 (s, 3H, OCOCH₃), 3.43-3.57 (m, 2H, CH₂-15), 4.06 (s, 1H, 12-H), 4.57 (dd, 1H, 6-H), 5.06 (d, 1H, 7-H), 5.84 (m, 1H, 14-H), 7.22 (m, 3H, Ar-H), 7.48 (m, 2H, Ar-H); $J_{5,6}$ =2.0 Hz, $J_{6,7}$ =3.5 Hz, $^4J_{16,14}$ =1.0 Hz.



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DEPT, $^{13}\text{C}/^1\text{H}$ Korrelation, CDCl_3): δ = 0.8 (6-O-Si(CH₃)₃), 12.6 (C-16), 17.0 (C-20), 17.9 (C-2), 19.1 (C-17), 21.6 (OCOCH₃), 22.7 (C-19), 24.9 (C-15, zwei Satelliten: $^1J_{13\text{C},77\text{Se}}$ =-57.8 Hz), 32.8 (C-18), 33.8 (C-4), 36.2 (C-10), 40.0 (C-1), 44.2 (C-3), 57.6 (C-5), 66.9 (C-9), 72.0 (C-6), 79.4 (C-8), 80.4 (C-7), 81.9 (C-12), 123.2 (C-14), 127.4 (aromat. C), 128.9 (aromat. C), 129.4 (C-13), 133.5 (aromat. C-1), 134.3 (aromat. C), 170.1 (OCOCH₃), 208.8 (C-11).

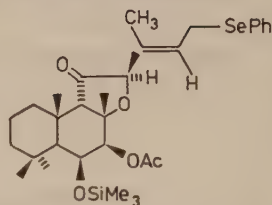
IR (CHCl_3): 1760 (C=O, Ester), 1740 cm^{-1} (C=O, Keton).

MS m/z (%): 449 (4.4, (M-PhSe)⁺), 396 (5), 314 (17), 225 (100), 157 (28).

$\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SiSe}$ (605.7)	Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{Si}$	449.2723
	Gef.	449.2724
	Ber. für $\text{C}_6\text{H}_5^{80}\text{Se}$	156.9556
	Gef.	156.9538

(12R,13E)-7 β -Acetoxy-8,12-epoxy-15-phenylselanyl-6 β -trimethylsilanyloxy-
9 β H-labd-13-en-11-on (96)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, COSY, CDCl_3): δ = 0.17 (s, 9H, 6-O-Si(CH₃)₃), 0.90 (s, 3H, CH₃-19), 1.09 (s, 3H, CH₃-18), 1.14 (d, 1H, 5-H), 1.40 (breites s, 3H, CH₃-16), 1.42 (s, 3H, CH₃-20), 1.69 (s, 3H, CH₃-17), 1.97 (s, 1H, 9-H), 2.15 (s, 3H, OCOCH₃), 3.42-3.59 (m, 2H, CH₂-15), 4.14 (s, 1H, 12-H), 4.33 (dd, 1H, 6-H), 4.68 (d, 1H, 7-H), 5.78 (m, 1H, 14-H), 7.21 (m, 3H, Ar-H), 7.47 (m, 2H, Ar-H); $J_{5,6}$ =2.0 Hz, $J_{6,7}$ =3.5 Hz.



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DEPT, CDCl_3): δ = 0.8 (6-O-Si(CH₃)₃), 12.5 (C-16), 18.0 (C-2), 21.2 (OCOCH₃), 23.5 (C-20), 23.7 (C-17), 24.9 (C-15), 25.0 (C-19), 32.8 (C-18), 33.8 (C-4), 34.4 (C-1), 38.3 (C-10), 43.7 (C-3), 50.6 (C-5), 63.9 (C-9), 71.5 (C-6), 75.0 (C-12), 81.9 (C-8), 82.1 (C-7), 123.8 (C-14), 127.4 (aromat. C), 128.8 (aromat. C), 129.4 (C-13), 134.0 (aromat. C-1), 134.4 (aromat. C), 170.0 (OCOCH₃), 212.4 (C-11).

IR (CHCl_3): 1745 cm^{-1} (C=O, Ester, Keton).

MS m/z (%): 449 (4, (M-PhSe)⁺), 314 (34), 225 (100), 156 (60).

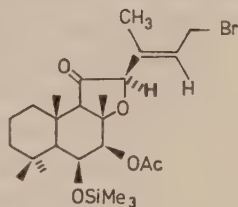
$\text{C}_{31}\text{H}_{46}\text{O}_5\text{SiSe}$ (605.7)	Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{Si}$	449.2723
	Gef.	449.2724
	Ber. für $\text{C}_6\text{H}_5^{80}\text{Se}$	156.9556
	Gef.	156.9556

Umsetzung von 69b mit Phenylselenenylbromid

Eine Lösung von **69b** (113.5 mg, 0.25 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml) wurde bei -78°C mit Phenylselenenylbromid (65.2 mg, 0.28 mmol), gelöst in 0.5 ml Dichlormethan, versetzt. Innerhalb von 5.5 Stunden wurde unter Rühren auf Rt erwärmt. Nach 25 Stunden bei dieser Temperatur wurde die Reaktion abgebrochen, da sich zunehmend dunkel gefärbte polare Zersetzungsprodukte bemerkbar machten. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und Vortrennung an Kieselgel (10 g, Petrolether-Ethylacetat=8:1), ergab NDSC (Säule A, Petrolether-Chloroform-Aceton=16:1:1) **97a** (10.1 mg, 8%), **97b** (4.5 mg, 4%) sowie zahlreiche andere Produkte.

(12R,13E)-7 β -Acetoxy-15-brom-8,12-epoxy-6 β -trimethylsilanyloxy-labd-13-en-11-on (**97a**)

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, COSY, CDCl_3): δ = 0.15 (s, 9H, 6-O-Si(CH₃)₃), 0.94 (s, 3H, CH₃-19), 1.12 (s, 3H, CH₃-18), 1.43 und 1.46 (2s, 6H, CH₃-20 und CH₃-17), 1.78 (d, 3H, CH₃-16), 2.16 (s, 3H, OCOCH₃), 2.91 (s, 1H, 9-H), 3.89-4.02 (m, 2H, 15-H), 4.38 (dd, 1H, 6-H), 4.68 (d, 1H, 7-H), 5.15 (d, 1H, 12-H), 5.99 (m, 1H, 14-H); $^4\text{J}_{16,14}=1.8$ Hz, $\text{J}_{6,7}=3.5$ Hz, $\text{J}_{6,5}=2.0$ Hz, $^4\text{J}_{12,14}=0.8$ Hz, $\text{J}_{14,15}=9.0$ Hz.



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6MHz, DEPT, CDCl_3): δ = 0.73 (Si(CH₃)₃-6), 13.07 (C-16), 15.57 (C-20), 18.32 (C-2), 20.14 (C-17), 21.31 (OCOCH₃), 23.18 (C-19), 27.45 (C-15), 33.09 (C-18), 34.03 (C-4), 40.59 (C-10), 43.19 (C-1), 43.68 (C-3), 55.69 (C-5), 65.16 (C-9), 68.27 (C-12), 71.25 (C-6), 75.38 (C-8), 82.02 (C-7), 127.79 (C-14), 136.96 (C-13), 171.19 (OCOCH₃), 200.82 (C-11).

IR (CHCl_3): 1730 cm^{-1} (C=O, Ester und Keton).

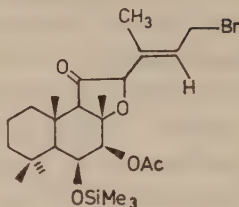
MS m/z (%): 471 (9, M^+-OAc), 450 (12), 383 (50), 225 (65), 95 (68), 73 (85) 43 (100).

$\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{SiBr}$ (529.6)

Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{41}^{79}\text{BrO}_5\text{Si}$ 528.1905
Gef. 528.1907

(97b), ein Stereoisomeres von 97a mit unbekannter Konfiguration.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, COSY, CDCl_3): δ = 0.15 (s, 9H, 6-O-Si(CH₃)₃), 0.91 (s, 3H, CH₃-19), 1.08 (s, 3H, CH₃-18), 1.44 (s, 3H, CH₃-20), 1.53 (d, 3H, CH₃-17), 1.77 (s, 3H, CH₃-16), 2.19 (s, 3H, OCOCH₃), 2.95 (s, 1H, 9-H), 3.90-4.08 (mk, 1H, CH₂-15), 4.41 (dd, 1H, 6-H), 4.80 (d, 1H, 7-H), 5.44 (s, 1H, 12-H), 6.09 (m, 1H, 14-H); $^4J_{16,14}$ = 0.65 Hz, $|J_{15,15'}|$ = 10.2 Hz, $J_{15,14}$ = 7.1 Hz, $J_{15',14}$ = 9.8 Hz, $J_{6,7}$ = 4.5 Hz, $J_{6,5}$ = 2.0 Hz.



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6MHz, DEPT, CDCl_3): δ = 0.67 (Si(CH₃)₃), 12.71 (C-16), 16.17 (C-20), 18.00 (C-2), 20.70 (C-17), 21.32 (OCOCH₃), 23.04 (C-19), 27.18 (C-15), 33.07 (C-18), 33.77 (C-4), 40.08 (C-10), 41.95 (C-1), 43.50 (C-3), 55.37 (C-5), 66.67 (C-9), 67.50 (C-12), 70.97 (C-6), 75.17 (C-8), 82.21 (C-7), 128.53 (C-14), 135.89 (C-13), 171.13 (OCOCH₃), 201.65 (C-11).

IR (CHCl_3): 1730 cm^{-1} (C=O, Ester und Keton).

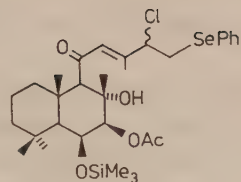
MS m/z (%): 450 (10), 383 (10), 225 (36), 95 (84), 73 (80), 43 (100).

$\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{SiBr}$ (529.6)	Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$	450.2802
	Gef.	450.2801

Umsetzung von 69b mit Phenylselenenylchlorid - Pyridin

1.) Eine Lösung von Phenylselenenylchlorid (14.0 mg, 73 μmol) in trockenem Deuteriochloroform (0.2 ml) wurde mit Pyridin- d_5 (6.5 μl , 81 μmol) versetzt. 10 Minuten wurde bei Rt stengelassen und dann zu einer Lösung von 69b (30 mg, 66 μmol) in Deuteriochloroform (100 μl) gespritzt. Nach 2 Stunden bei Rt war der Umsatz laut $^1\text{H-NMR}$ vollständig.

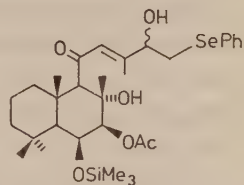
$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz): δ = 0.12 (s, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ -6), 0.89 (s, CH_3 -19), 1.08 (s, CH_3 -18), 1.43 (s, CH_3 -20), 1.57 (s, CH_3 -17), 2.10 (s, OCOCH_3 and CH_3 -16), 2.74 (s, 9-H), 3.13-3.34 (m, 15-H), 4.28-4.49 (m, 6-H und 14-H), 4.62-4.80 (m, 7-H), 6.18 (s, 12-H).



2.) Die Herstellung des Reagenzes aus Phenylselenenylchlorid (70.2 mg, 0.37 mmol) und Pyridin (32.4 μl , 0.40 mmol) erfolgte, wie oben beschrieben. Die orangefarbene Lösung wurde mit **69b** (150 mg, 0.33 mmol), gelöst in 0.5 ml Dichlormethan, versetzt. 170 Minuten wurde bei Rt gerührt. Dann wurde erneut Phenylselenenylchlorid-Pyridin zugegeben (hergestellt aus 35.1 mg (0.19 mmol) Phenylselenenylchlorid und 16.2 μl (0.20 mmol) Pyridin) und weitere 115 Minuten bei Rt gerührt, bis im DC (Laufmittel: Petrolether-Ethylacetat=2:1) vollständiger Umsatz und die Bildung zweier unpolarer Reaktionsprodukte zu beobachten war. Nach dem Entfernen der Lösungsmittel, lieferte die säulenchromatographische Trennung des Rückstandes (15 g Kieselgel, Laufmittel: Petrolether-Ethylacetat=2:1) unter Zersetzung der primären Reaktionsprodukte **69b** (97.7 mg, 65%) sowie **98a** (29.2 mg, 14%).

(14E,12E)-7 β -Acetoxy-8,14-dihydroxy-15-phenylselenanyl-6 β -trimethylsilylanyloxy-labd-12-en-11-on (**98a**)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, COSY, CDCl_3): δ = 0.16 (s, 6-O- $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.92 (s, CH_3 -19), 1.10 (s, CH_3 -18), 1.47 (s, CH_3 -20), 1.510 und 1.515 (2s, CH_3 -17 von beiden 14-Epimeren), 1.930 und 1.935 (CH_3 -16), 2.140 und 2.143 (OCOCH_3), 2.78 (s, 9-H), 2.82-3.01 (m, 15-H), 3.11-3.23 (m, 15-H), 4.04 (X-Teil eines ABX-Spektrums, 14-H), 4.39 (m, $w_{1/2}$ =7 Hz, 6-H), 4.75 (m, $w_{1/2}$ =4 Hz, 7-H), 6.37 (m, $w_{1/2}$ =4 Hz, 12-H), 7.28 (m, Ar-H), 7.53 (m, Ar-H).



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DEPT, CDCl_3): δ = 0.7 (6-O- $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); 15.3, 15.6, 15.9 (C-16 und C-20 von beiden Epimeren); 18.2 (C-2); 20.3 (C-17); 21.4 (OCOCH_3); 23.1 (C-19); 33.1 (C-18); 33.8 (C-4); 34.9 und 35.1 (C-15); 40.5 (C-10); 42.4 (C-1); 43.8 (C-3); 55.7 und 55.8 (C-5); 70.5 (C-9); 71.4 (C-6); 74.0 und 74.1 (C-14); 75.8

(C-8); 82.0 (C-7); 127.6, 127.9, 128.7 (C-12 und aromat. C));
129.0 (aromat. C); 133.4 (aromat. C); 153.0 und 153.2 (C-13);
171.0 ($\text{O}\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$); 202.8 (C-11).

IR (CHCl₃): 3600-3200 (OH), 1735 (C=O, Ester), 1680 (C=O, Enon),
1620, 1580 cm⁻¹ (C=C).

MS m/z (%): 624 (0.4, M⁺), 466 (3, (M-PhSeH)⁺), 449 (18), 389 (6),
314 (13), 312 (13), 225 (66), 157 (24), 43 (100).

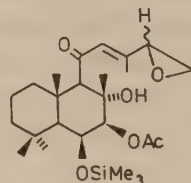
C ₃₁ H ₄₆ O ₆ SiSe (623.8)	Ber. für C ₂₅ H ₄₂ O ₆ Si	466.2751
	Gef.	466.2748
	Ber. für C ₆ H ₅ ⁸⁰ Se	156.9556
	Gef.	156.9556

Epoxidierung von 69b

Zu einer Lösung von **69b** (400.0 mg, 0.889 mmol) in Dichlormethan (2 ml), die suspendiertes Natriumhydrogencarbonat (224.0 mg, 2.667 mmol) enthielt, wurde bei 0°C innerhalb von 10 Minuten eine MCPBA-Lösung (383.5 mg (1.778 mmol) 80proz. MCPBA in 2 ml Dichlormethan) zugetropft. Dann wurde auf Rt aufgewärmt, 255 Minuten gerührt, durch Kieselgel (25 g, Petrolether-Aceton=3:1) filtriert und vom Lösungsmittel befreit. NDSC (Säule B, Petrolether-Aceton=8:1 7:1) ergab **99a** (93.4 mg, 23%), **99b** (101.5 mg, 25%), **101** (25.7 mg, 6%) sowie ein Gemisch von Stereoisomeren (133.8 mg, 31%), aus dem **100** nach erneuter NDSC (Säule A, Petrolether-Ethylacetat=2:1) als Hauptkomponente isoliert werden konnte.

(14E,12E)-7β-Acetoxy-14,15-epoxy-8-hydroxy-6β-trimethylsilanyloxy-labd-12-en-11-on (99a, unpolares Isomeres)

¹H-NMR (400 MHz, COSY, C₆D₆)¹⁷⁰): δ = 0.15 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.76 (d, 1H, 5-H), 0.89 (s, 3H, CH₃-19), 1.13 (s, 3H, CH₃-18),



1.73, 1.77 und 1.80 (3xs, 3x3H, CH₃-20, OCOCH₃ und CH₃-17), 1.98 (d, 3H, CH₃-16), 2.17 und 2.34 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, 2H, CH₂-15), 2.57 (s, 1H, 9-H), 2.98 (X-Teil eines ABX-Spektrums, 1H, 14-H), 4.45 (dd, 1H, 6-H), 4.88 (d, 1H, 7-H), 6.47 (breites s, $\psi_{1/2}=3.5$ Hz, 1H, 12-H)); $^4J_{16,12}=1.5$ Hz, $|J_{15,15}|=6.0$ Hz, $J_{15,14}=2.5$ Hz, $J_{15,14}=4.0$ Hz, $J_{5,6}=2.0$ Hz, $J_{6,7}=3.5$ Hz.

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DEPT, C₆D₆)¹⁷⁰): δ = 0.47 (Si(CH₃)₃), 13.08 (C-16), 16.05 (C-20), 18.29 (C-2), 20.66 und 20.70 (C-17 und OCOCH₃), 23.13 (C-19), 32.88 (C-18), 33.66 (C-4), 40.40 (C-10), 42.06 (C-1), 43.53 (C-3), 47.02 (C-15), 54.24 und 55.22 (C-14 und C-5), 70.07 und 71.56 (C-9 und C-6), 75.56 (C-8), 82.35 (C-7), 129.61 (C-12), 149.37 (C-13), 170.38 (OCOCH₃), 201.13 (C-11).

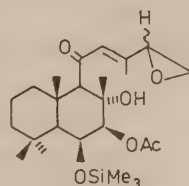
IR (CCl₄): 3650-3300 (OH), 1735 (C=O, Ester), 1685 (C=O, Enon), 1620 cm⁻¹ (C=C).

MS m/z (%): 466 (0.5, M⁺), 448 (14), 383 (13), 323 (17), 263 (30), 233 (58), 225 (75), 73 (75), 43 (100).

C ₂₅ H ₄₂ O ₆ Si	(466.7)	Ber. für C ₂₅ H ₄₀ O ₅ Si	448.2645
		Gef.	448.2633

(14E,12E)-7β-Acetoxy-14,15-epoxy-8-hydroxy-6β-trimethylsilanyloxy-labd-12-en-11-on (99b, polares Isomeres)

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, C₆D₆): δ = 0.17 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.76 (d, 1H, 5-H), 0.90 (s, 3H, CH₃-19), 1.15 (s, 3H, CH₃-18), 1.75 und 1.79 (2s, 3H und 6H, CH₃-20, CH₃-17 und OCOCH₃), 2.03 (d, 3H, CH₃-16), 2.06-2.47 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, 2H, CH₂-15), 2.60 (s, 1H, 9-H), 2.92 (X-Teil eines ABX-Spektrums, 1H, 14-H), 4.45 (dd, 1H, 6-H), 4.88 (d, 1H, 7-H), 6.49 (breites s, $\psi_{1/2}=1.7$ Hz, 12-H);



$^4J_{16,12}=0.8$ Hz, $|J_{15,15'}|=6.2$ Hz, $J_{14,15}=2.5$ Hz, $J_{14,15'}=4.1$ Hz, $J_{5,6}=2.0$ Hz, $J_{6,7}=3.5$ Hz.

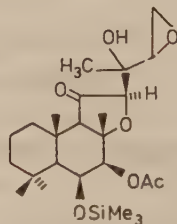
IR (CCl₄): 3650-3300 (OH), 1735 (C=O, Ester), 1685 (C=O, Enon), 1620 cm⁻¹ (C=C).

MS m/z (%): 466 (0.4, M⁺), 448 (4.4), 391 (4.3), 389 (4.2), 383 (5.0), 323 (9), 296 (8), 263 (16), 233 (23), 225 (24), 73 (47), 43 (100).

C ₂₅ H ₄₂ O ₆ Si	(466.7)	Ber. für C ₂₅ H ₄₀ O ₅ Si	448.2645
		Gef.	448.2637

(12R,13E,14E)-7β-Acetoxy-8,12,14,15-diepoxy-13-hydroxy-6β-trimethylsilanyloxy-labda-11-on (100)

¹H-NMR (400 MHz, COSY, C₆D₆)¹⁷²: δ = 0.11 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.83 (s, 3H, CH₃-18), 1.07 (s, 3H, CH₃-19), 1.36 (s, 3H, CH₃-16), 1.54 (s, 3H, CH₃-17), 1.62 (s, 3H, CH₃-20), 1.77 (s, 3H, OCOCH₃), 2.32 und 2.51 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, 2H, CH₂-15), 2.61 (s, 1H, 9-H), 2.87 (X-Teil eines ABX-Spektrums, 1H, 14-H), 3.80 (s, 1H, 12-H), 4.35 (dd, 1H, 6-H), 4.70 (d, 1H, 7-H); $|J_{15,15'}|=6.0$ Hz, $J_{14,15}=3.0$ Hz, $J_{14,15'}=4.0$ Hz, $J_{5,6}=2.0$ Hz, $J_{6,7}=3.5$ Hz.



¹³C-NMR (100.6 MHz, DEPT, C₆D₆)¹⁷⁰: δ = 0.43 (Si(CH₃)₃), 13.06 (C-20), 15.75 (C-17), 18.10 (C-2), 20.87 und 20.89 (C-19 und OCOCH₃), 23.10 (C-16), 32.77 (C-4), 33.57 (C-18), 40.50 (C-10), 41.87 (C-1), 43.26 (C-3), 44.37 (C-15), 52.80 und 54.75 (C-14 und C-5), 62.93 (C-9), 64.30 (C-13), 67.51 (C-12), 71.27 (C-6), 75.20 (C-8), 82.64 (C-7), 170.54 (OCOCH₃), 204.86 (C-11).

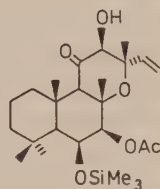
IR (CCl₄): 3650-3300 (OH), 1735 (C=O, Ester), 1720 cm⁻¹ (C=O, Keton).

MS m/z (%): 503 (1.3), 482 (1.2, M⁺), 439 (3.2), 405 (50), 383 (11), 323 (11), 305 (9), 251 (10), 225 (32), 73 (50), 43 (100).

C₂₅H₄₂O₇Si (482.7) Ber. 482.2700
Gef. 482.2697

(13S)-7β-Acetoxy-8,13-epoxy-12β-hydroxy-6β-trimethylsilanyloxy-
labd-14-en-11-on (101)

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆)¹⁷²): δ = 0.14 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.64 (d, 1H, 5-H), 0.86 (s, 3H, CH₃-18), 1.11 (s, 3H, CH₃-19), 1.43 (s, 3H, CH₃-16), 1.65 (s, 3H, CH₃-17), 1.70 (s, 3H, CH₃-20), 1.78 (s, 3H, OCOCH₃), 2.79 (s, 1H, 9-H), 3.88 (s, 1H, 12-H), 4.42 (dd, 1H, 6-H), 4.87 (d, 1H, 7-H), 5.02 und 5.24 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, 2H, CH₂-15), 5.63 (X-Teil eines ABX-Spektrums, 1H, 14-H); J_{5,6}=2.0 Hz, J_{6,7}=3.5 Hz, J_{14,15}=10.5 Hz, J_{14,15}'=17.5 Hz, |J_{15,15'}|=2.0 Hz.



¹³C-NMR (100.6 MHz, DEPT, C₆D₆)¹⁷⁰): δ = 0.43 (Si(CH₃)₃), 14.17 (C-20), 16.70 (C-17), 18.19 (C-2), 20.66 und 20.70 (C-16 und C-19), 23.07 (OCOCH₃), 32.75 (C-18), 33.55 (C-4), 40.51 (C-10), 41.61 (C-1), 43.15 (C-3), 54.69 (C-5), 62.55 (C-13), 67.71 und 68.63 (C-6 und C-12), 71.33 (C-9), 75.17 (C-8), 81.99 (C-7), 116.85 (C-15), 139.85 (C-14), 170.24 (OCOCH₃), 205.53 (C-11).

IR 3650-3300 (OH), 1735 (C=O, Ester), 1720 cm⁻¹ (C=O, Keton).

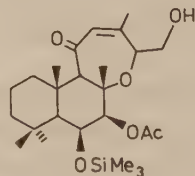
MS m/z (%): 466 (1.3, M⁺), 420 (6.4), 383 (5.2), 323 (11), 233 (82), 225 (100), 73 (83), 43 (78).

$C_{25}H_{42}O_6Si$ (466.7) Ber. 466.2751
Gef. 466.2748

**(14E)-7 β -Acetoxy-8,14-epoxy-15-hydroxy-6 β -trimethylsilanyloxy-
labd-12-en-11-on (104)**

Eine auf $-78^{\circ}C$ abgekühlte Lösung von **99a** (30 mg, 0.064 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml) wurde mit 100 μ l (0.019 mmol) einer Zinntetrachlorid-Lösung, bestehend aus 22.6 μ l (0.19 mmol) Zinntetrachlorid in 1 ml Dichlormethan, versetzt. 5 Stunden wurde bei $-78^{\circ}C$ und weitere 100 Minuten bei $-40^{\circ}C$ gerührt. Bei dieser Temperatur wurde ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (0.5 ml) zugespritzt, auf Rt aufgewärmt, in einen Scheidetrichter übergeführt und nach Verdünnen mit weiteren 3 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung mit Ether (3x mit je 5 ml) ausgeschüttelt. Die braungefärbten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet und dann vom Lösungsmittel befreit. NDSC (Säule A, Petrolether-Ethylacetat=13:10) ergab **99a** (3.6 mg, 12%), **104** (7.7 mg, 26%) sowie weitere, nicht näher charakterisierte, polare Produkte.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 170 : δ = 0.17 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0.92 und 1.10 (2s, 2x3H, CH_3 -18 und CH_3 -19), 1.48 und 1.53 (2s, 2x3H, CH_3 -17 und CH_3 -20), 2.10 (d, 1H, CH_3 -16), 2.17 (s, 3H, $OCOCH_3$), 2.81 (s, 1H, 9-H), 3.80 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, 2H, CH_2 -15), 4.35 (X-Teil eines ABX-Spektrums, 1H, 14-H), 4.40 (dd, 1H, 6-H), 4.79 (d, 1H, 7-H), 6.40 (breites s, $W_{1/2}$ =3.0 Hz, 1H, 12-H); $^4J_{16,12}$ =1.2 Hz, $J_{14,15}+J_{14,15}$ =5.0 Hz, $J_{5,6}$ =2.0 Hz, $J_{6,7}$ =3.5 Hz.



^{13}C -NMR (100.6 MHz, DEPT, $CDCl_3$) 170 : δ = 0.78 ($Si(CH_3)_3$), 15.99 (C-20), 18.29 (C-2), 20.46 und 21.44 (C-17 und C-19), 23.12 ($OCOCH_3$), 33.17 (C-18), 33.90 (C-4), 40.66 (C-10), 42.41 (C-1), 43.81 (C-3), 55.65 (C-5), 65.02 (C-15), 67.20 (C-14), 70.55 (C-9), 71.45 (C-6), 75.89 (C-8), 81.96 (C-7), 131.61 (C-12), 147.43 (C-13),

171.01 (OCOCH_3), 202.58 (C-11).

IR (CCl_4): 3650-3300 (OH), 1740 (C=O, Ester), 1685 (C=O, Enon), 1585 cm^{-1} (C=C).

MS m/z (%): 450 (0.2), 417 (1.8), 323 (1.3), 225 (11), 217 (100), 199 (66), 77 (55).

$\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si}$	(466.7)	Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si}$	450.2802
		Gef.	450.2796

Addition von Chlorwasserstoff an 69b bzw. 70b

1.) Reaktionszeit 20 Minuten:

Eine bei 0°C mit trockenem HCl-Gas gesättigte Chloroformlösung (3,5 ml) wurde auf -40°C abgekühlt und mit **70b** (200 mg (0,444 mmol) in 2 ml Chloroform gelöst) versetzt. Es wurde genau 20 Minuten gerührt, wobei die Temperatur bis auf -25°C anstieg. Bei -25°C wurde dann ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (3 ml) zugespritzt, auf Rt erwärmt, mit weiteren 5 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung verdünnt und dreimal mit je 5 ml Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Anschließende NDSC (Säule B, Petrolether-Ethylacetat=5:1) lieferte **105** (61.8 mg, 29%), **106** (30.9 mg, 14%), **108b** (38.9 mg, 18%) sowie **70b** (12.0 mg, 6%).

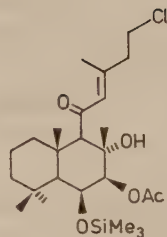
2.) Reaktionszeit eine Stunde:

69b (500 mg, 1.111 mmol) wurde, wie oben beschrieben, mit HCl-gesättigter Chloroformlösung (10 ml) behandelt. Die Reaktionsdauer betrug eine Stunde, wobei bis auf -10°C erwärmt wurde. Nach analoger Aufarbeitung ergab NDSC **105** (127.4 mg, 24%), **106** (91.2 mg, 17%), **107** (92.2 mg, 17%) sowie **108a** (35.0 mg, 6%) und **108b** (68.7 mg, 12%).

(12E)-7β-Acetoxy-15-chlor-8-hydroxy-6β-trimethylsilanyloxy-
labd-12-en-11-on (105)

Schmp. 124-126°C (Hexan)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, COSY, C_6D_6): δ = 0.14 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.82 (d, 1H, 5-H), 0.89 (s, 3H, CH_3 -18), 1.15 (s, 3H, CH_3 -19), 1.73 (s, 3H, CH_3), 1.78 (s, 3H, CH_3), 1.80 (s, 3H, CH_3), 1.97 (d, 3H, CH_3 -16), 2.08 (t, 2H, CH_2 -14), 2.61 (s, 1H, 9-H), 3.13 (t, 2H, CH_2 -15), 4.46 (dd, 1H, 6-H), 4.91 (d, 1H, 7-H), 6.11 (breites s, $\text{W}_{1/2}$ =4.0 Hz, 1H, 12-H); $^4\text{J}_{16,12}$ =1.5 Hz, $\text{J}_{14,15}$ =7.0 Hz, $\text{J}_{5,6}$ =2.0 Hz, $\text{J}_{6,7}$ =3.5 Hz.



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DEPT, C_6D_6) 170 : δ = 0.45 $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, 16.07 (C-20), 17.99 (C-16), 18.35 (C-2), 20.72 (OCOCH_3 und C-17), 23.12 (C-19), 32.90 (C-18), 33.67 (C-4), 40.44 (C-10), 41.57 und 43.11 (C-14 und C-15), 42.22 (C-1), 43.61 (C-3), 55.38 (C-5), 70.06 und 71.59 (C-6 und C-9), 75.47 (C-8), 82.32 (C-7), 131.40 (C-12), 149.22 (C-13), 170.36 (OCOCH_3), 201.25 (C-11).

IR (CCl_4): 3650-3300 (OH), 1735 (C=O, Ester), 1685 (C=O, Enon), 1615 cm^{-1} (C=C).

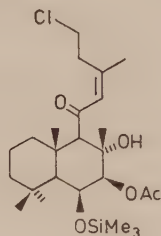
MS m/z (%): 450.2796 (35, Ber. für $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_5\text{Si}$: 450.2802), 225 (98), 95 (100), 43 (91).

$\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{ClO}_5\text{Si}$	(487.2)	Ber.	C 61.64	H 8.90	Cl 7.28
		Gef.	C 61.72	H 8.91	Cl 7.20

(12Z)-7β-Acetoxy-15-chlor-8-hydroxy-6β-trimethylsilanyloxy-labd-12-en-11-on (106)

Schmp. 100-101°C (Hexan)

¹H-NMR (80 MHz, C₆D₆): δ = 0.13 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.78 (d, 1H, 5-H), 0.88 (s, 1H, 3H, CH₃-18), 1.13 (s, 3H, CH₃-19), 1.59 (d, 3H, CH₃-16), 1.68 (s, 3H, CH₃), 1.75 (s, 3H, CH₃), 1.78 (s, 3H, CH₃), 2.51 (s, 1H, 9-H), 2.89 ("t", 2H, CH₂-14), 3.50 (m, 2H, CH₂-15), 4.45 (dd, 1H, 6-H), 4.87 (d, 1H, 7-H), 6.13 (breites s, w_{1/2}=4.0 Hz, 1H, 12-H); J_{5,6}=2.0 Hz, ⁴J_{12,16}=1.5 Hz, J_{6,7}=3.5 Hz, J_{14,15}=7.0 Hz (aus "t" von CH₂-14).



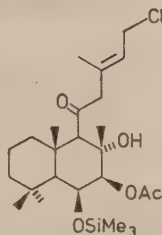
IR (CCl₄): 3650-3300 (OH), 1740 (C=O, Ester), 1685 (C=O, Enon), 1615 cm⁻¹ (C=C).

MS m/z (%): 450.2805 (12, Ber. für C₂₅H₄₂O₅Si: 450.2802), 263 (12), 225 (34), 131 (34), 95 (69), 73 (64), 43 (100).

C ₂₅ H ₄₃ ClO ₅ Si (487.2)	Ber.	C 61.64	H 8.90
	Gef.	C 61.73	H 8.90

(13E)-7β-Acetoxy-15-chlor-8-hydroxy-6β-trimethylsilanyloxy-labd-13-en-11-on (107)

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ = 0.12 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.67 (d, 1H, 5-H), 0.85 (s, 3H, CH₃-18), 1.10 (s, 3H, CH₃-19), 1.62 und 1.63 (2s, 2x3H, CH₃-20 und CH₃-17), 1.68 (d, 3H, 16-CH₃), 1.75 (s, 3H, OCOCH₃), 2.43 (s, 1H, 9-H), 3.04 und 3.32 (AB-Spektrum, 2H, CH₂-12), 3.82 (d, 2H, CH₂-15), 4.40 (dd, 1H, 6-H), 4.78 (d, 1H, 7-H), 5.42 (t, 1H, 14-H); J_{5,6}= 2.0 Hz, J_{6,7}=3.5 Hz, J_{14,15}=8.0 Hz, J_{14,16}=1.5 Hz, |J_{12,12}|=17.5 Hz.



- zu Kap. 3.4.2. -

IR (CCl₄): 3650-3300 (OH), 1735 (C=O, Ester), 1720 cm⁻¹ (C=O, Keton).

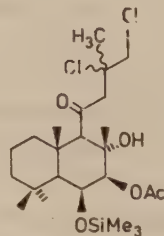
MS m/z (%): 450 (3), 391 (20), 383 (30), 323 (14), 251 (13), 233 (22), 225 (16), 205 (19), 187 (22), 137 (65), 73 (90), 43 (100).

C ₂₅ H ₄₃ ClO ₅ Si (487.2)	Ber. für C ₂₅ H ₄₂ O ₅ Si	450.2802
	Gef.	450.2801

(13E)-7β-Acetoxy-13,15-dichlor-8-hydroxy-6β-trimethylsilyl-xy-labdan-11-on (108a, unpolares Isomeres)

Schmp. 99-100°C (Ethanol)

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 0.18 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.95 (s, 3H, CH₃-18), 1.12 (s, 3H, CH₃-19), 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.51 (s, 3H, CH₃), 1.74 (s, 3H, CH₃), 2.19 (s, 3H, OCOCH₃), 2.26-2.77 (mk, 2H, CH₂-14), 2.60 (s, 1H, 9-H), 2.96 und 3.41 (AB-Spektrum, 2H, CH₂-12), 3.66 (t, 2H, CH₂-15), 4.41 (dd, 1H, 6-H), 4.72 (d, 1H, 6-H); J_{5,6}=2.0 Hz, J_{6,7}=3.5 Hz, J_{14,15}=6.0 Hz, |J_{12,12'}|=19.0 Hz.



IR (CCl₄): 3650-3300 (OH), 1740 (C=O, Ester), 1720 cm⁻¹ (C=O, Keton).

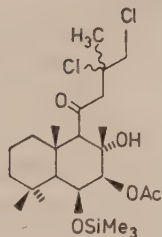
MS m/z (%): 445.2076 (40, Ber. für C₂₃H₃₉³⁵Cl₂O₂Si: 445.2097), 427 (5), 383 (9), 323 (8), 263 (8), 251 (7), 233 (13), 225 (25), 73 (77), 43 (100).

C ₂₅ H ₄₄ Cl ₂ O ₅ Si (523.6)	Ber.	C 57.35	H 8.47	Cl 13.54
	Gef.	C 57.37	H 8.50	Cl 13.58

(13E)-7β-Acetoxy-13,15-dichlor-8-hydroxy-6β-trimethylsilanyloxy-labdan-11-on (108b, polares Isomeres)

Schmp. 154-156°C (Ethanol)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 0.10 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.61 (d, 1H, 5-H), 0.86 (s, 3H, CH_3 -18), 1.09 (s, 3H, CH_3 -19), 1.54 (s, 3H, CH_3), 1.59 (s, 3H, CH_3), 1.65 (s, 3H, CH_3), 1.78 (s, 3H, CH_3), 1.97 (s, 1H), 2.16 (s, 1H, 9-H), 2.60 (m, $\text{W}_{1/2}$ =42 Hz, 2H, CH_2 -14), 2.91 und 3.35 (AB-Spektrum, 2H, CH_2 -12), 3.59 (m, $\text{W}_{1/2}$ =37 Hz, 2H, CH_2 -15), 4.37 (dd, 1H, 6-H), 4.70 (d, 1H, 7-H); $\text{J}_{5,6}$ =2.0 Hz, $\text{J}_{6,7}$ =3.5 Hz, $|\text{J}_{12,12'}|$ =19.0 Hz.



IR (CCl_4): 3650-3300 (OH), 1740 (C=O, Ester), 1715 cm^{-1} (C=O, Keton).

MS m/z (%): 445 (35), 383 (15), 323 (7), 263 (8), 251 (7), 233 (9), 225 (20), 205 (11), 187 (11), 157 (17), 137 (25), 73 (74), 43 (100).

$\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{Cl}_2\text{O}_5\text{Si}$ (523.6)

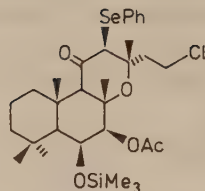
Ber. C 57.35 H 8.47 Cl 13.54

Gef. C 57.40 H 8.48 Cl 13.61

(13S)-7β-Acetoxy-15-chlor-8,13-epoxy-12β-phenylselanyl-6β-trimethylsilanyloxy-labdan-11-on (109)

Eine Suspension von NPSP (44.0 mg, 0.146 mmol) in Dichlormethan (0.4 ml) wurde bei -78°C nacheinander mit 0.1 ml (0.049 mmol) Zinntetrachloridlsg., bestehend aus 56.6 μl (0.486 mmol) Zinntetrachlorid in 1 ml Dichlormethan, und **105** (47.2 mg, 0.097 mmol), gelöst in 1 ml Dichlormethan, versetzt. Innerhalb von zwei Stunden wurde auf Rt aufgewärmt. Nach weiteren zwei Stunden war der Umsatz vollständig. Filtration des Reaktionsgemisches durch Kieselgel (4 g, Petrolether-Ethylacetat=15:1) und anschließende NDSC (Säule A, Petrolether-Ethylacetat=40:1-30:1) des getrockneten Rohproduktes lieferten **109** (43.3 mg, 71%) und **110** (1.4 mg, 2%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) 172 : δ = 0.13 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.62 (d, 1H, 5-H), 0.83 (s, 3H, CH_3 -18), 1.11 (s, 3H, CH_3 -19), 1.15 (s, 3H, CH_3 -16), 1.51 (s, 3H, CH_3 -17), 1.69 (s, 3H, CH_3 -20), 1.80 (s, 3H, OCOCH_3), 2.02 (m, 1H), 2.13-2.31 (mk, $\text{W}_{1/2}$ =18 Hz, 2H, CH_2 -14), 2.18 (s, 1H, 9-H), 3.59 (mk, $\text{W}_{1/2}$ =23 Hz, CH_2 -15), 4.00 (s, 1H, 12-H), 4.38 (dd, 1H, 6-H), 5.04 (d, 1H, 7-H), 6.97 (mk, 3H, arom. H), 7.56 (mk, 2H, arom. H); $J_{5,6}$ =2.0 Hz, $J_{6,7}$ =3.5 Hz.



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DEPT, C_6D_6) 170 : δ = 0.76 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 16.87 (C-20), 18.43 (C-2), 20.87 (C-17), 22.05 und 23.27 (OCOCH_3 und C-19), 25.32 (C-16), 32.85 (C-18), 33.93 (C-4), 38.22 (C-10), 39.91 und 40.28 (C-1 und C-14), 44.00 (C-3), 47.55 (C-15), 55.80 (C-5), 67.55 (C-12, $^1J_{13\text{C},77\text{Se}}$ =-65.7 Hz), 70.07 (C-6), 72.08 (C-9), 80.74 (C-7), 82.95 (C-8), 83.73 (C-13), 127.88 (aromat. C), 129.39 (aromat. C), 130.32 (aromat. C-1), 135.24 (aromat. C), 169.33 (OCOCH_3), 201.36 (C-11).

IR (CCl_4): 1750 cm^{-1} (C=O).

MS m/s (%): 643 (2.3, M^+), 537 (6.2), 449 (2.2), 307 (2.9), 225 (100), 73 (44), 43 (58).

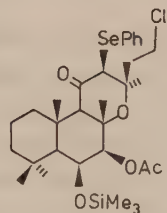
$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{ClO}_5\text{SiSe}$	(643.2)	Ber. für $\text{C}_{31}\text{H}_{48}^{35}\text{ClO}_5\text{Si}^{80}\text{Se}$	643.2125
		Gef.	643.2127

(13R)-7β-Acetoxy-15-chloro-8,13-epoxy-12β-phenylselanyl-6β-trimethylsilyloxy-labdan-11-on (110)

106 (19.7 mg, 0.041 mmol), NPSP (18.4 mg, 0.061 mmol) und 0.1 ml (0.020 mmol) einer Zinntetrachloridlösung, bestehend aus 23.7 μl (0.203 mmol) Zinntetrachlorid in 1 ml Dichlormethan, wurden wie für 109 beschrieben umgesetzt (Reaktionsdauer: 3 Stunden). Analoge Aufarbeitung und NDSC (Säule

A, Petrolether-Ethylacetat=40:1) lieferten **109** (2.9 mg, 11%) und **110** (10.8 mg, 42%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6) 172 : δ = 0.12 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.53 (d, 1H, 5-H), 0.84 (s, 3H, CH_3 -18), 1.11 (s, 3H, CH_3 -19), 1.29 (s, 3H, CH_3 -16), 1.59 (s, 3H, CH_3 -17), 1.66 (s, 3H, CH_3 -20), 1.80 (s, 3H, OCOCH_3), 2.00 (m, 1H), 2.16 (s, 1H, 9-H), 2.24 ("t", 2H, CH_2 -14), 3.40-3.63 (mk, 2H, CH_2 -15), 3.95 (s, 1H, 12-H), 4.41 (dd, 1H, 6-H), 5.03 (d, 1H, 7-H), 6.95 (mk, 3H, arom. H), 7.53 (mk, 2H, arom. H); $J_{5,6}=2.0$ Hz, $J_{6,7}=3.5$ Hz, $J_{14,15}=7.5$ Hz.



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DEPT, C_6D_6) 170 : δ = 0.75 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 16.94 (C-20), 18.43 (C-2), 20.68 und 20.88 (C-17 und C-19), 23.28 (OCOCH_3), 29.89 (C-16), 32.84 (C-18), 33.91 (C-4), 38.21 (C-10), 40.19, 40.46 und 41.26 (C-1, C-14 und C-15), 43.94 (C-3), 55.42 (C-5), 69.03 (C-12), 70.01 (C-6), 71.84 (C-9), 81.35 (C-7), 82.87 und 84.20 (C-8 und C-13), 128.24 (aromat. C), 129.34 (aromat. C), 130.59 (aromat. C-1), 135.10 (aromat. C), 169.43 (OCOCH_3), 201.28 (C-11).

IR (CCl_4): 1750 und 1740 cm^{-1} (C=O).

MS m/z (%): 536 (6.7, $(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8\text{ClO})^+$), 225 (100), 73 (29), 43 (36).

$\text{C}_{31}\text{H}_{48}\text{ClO}_5\text{SiSe}$	(643.2)	Ber. für $\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{O}_4\text{Si}^{80}\text{Se}$	536.1861
		Gef.	536.1861

Cyclisierung von **107**

NPSP (37.3 mg, 0.123 mmol), in Dichlormethan (1 ml) suspendiert, wurde bei -78°C unter Rühren mit 0.1 ml (0.041 mmol) einer Lösung von 48.2 μl (0.412 mmol) Zinntetrachlorid in 1 ml Dichlormethan versetzt. Danach wurde eine Lösung von **107** (40.0 mg, 0.083 mmol) in 0.5 ml Dichlormethan zugetropft und innerhalb einer Stunde auf -40°C aufgewärmt. Nach fünf Stunden bei -40°C

bis -30°C wurde Zink-Kupfer-Paar (168.1 mg, 1.30 mmol) zugegeben, weitere 90 Minuten bei dieser Temperatur gerührt, dann direkt durch Kieselgel (3 g, mit 1 g Florisil überschichtet, Petrolether-Ethylacetat=3:1) filtriert und vom Lösungsmittel befreit. NDSC (Säule A, Petrolether-Ethylacetat=50:1) des Rohproduktes ergab **67b** (15.3 mg, 41%), **111** (4.5 mg, 12%) und 3.4 mg (9%) Mischfraktion von **67b** und **111**.

7 β -Acetoxy-8,13-epoxy-6 β -trimethylsilanyloxy-labd-14-en-11-on (**67b**)

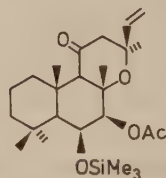
67b war dünnschichtchromatographisch (Petrolether-Ethylacetat=6:1) und ^1H -NMR-spektroskopisch identisch mit einer Vergleichsprobe, die durch Silylierung von **2** gewonnen wurde (siehe 2.1.).

Schmp. **67b** 120-122 $^{\circ}\text{C}$ (Ethanol)

Schmp. Vergleichsprobe 122-123 $^{\circ}\text{C}$ (Ethanol)

(13S)-7 β -Acetoxy-8,13-epoxy-6 β -trimethylsilanyloxy-labd-14-en-11-on (**111**)

^1H -NMR (400 MHz, C_6D_6)¹⁷²): δ = 0.16 (s, 9H, Si(CH₃)₃), 0.63 (d, 1H, 5-H), 0.86 (s, 3H, CH₃-18), 1.14 (s, 3H, CH₃-19), 1.18 (s, 3H, CH₃-16), 1.65 (s, 3H, CH₃-17), 1.69 (s, 3H, CH₃-20), 1.89 (s, 3H, OCOCH₃), 2.19 (s, 1H, 9-H), 2.21 und 2.70 (2d, 2H, CH₂-12), 2.43 (m, 1H), 4.48 (dd, 1H, 6-H), 4.80 und 5.06 (AB-Teil eines ABX-Spektrums, 2H, CH₂-15), 5.15 (d, 1H, 7-H), 5.85 (dd, 1H, 14-H); $J_{5,6}$ =2.0 Hz, $J_{6,7}$ =3.5 Hz, $MJ_{12,12'}$ =14.0 Hz, $J_{14,15}$ =11.0 Hz, $J_{14,15'}$ =17.5 Hz, $|J_{15,15'}|$ =0.5 Hz.



IR (CCl_4): 1740 (C=O, Ester), 1720 cm^{-1} (C=O, Keton).

MS m/z (%): 391 (93, (M-OAc)⁺), 375 (20), 367 (6), 345 (8), 307 (11), 279 (11), 225 (25), 73 (71), 43 (100).

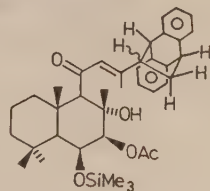
$C_{25}H_{42}O_5Si$	(450.7)	Ber. für $C_{23}H_{39}O_3Si$	391.2668
		Gef.	391.2666

Diels-Alder-Reaktion von 69b mit Anthracen

69b wurde bei Rt nacheinander mit einer Lösung von 164.0 mg (0.920 mmol) Anthracen in 5 ml Dichlormethan (hergestellt durch Erwärmen auf 40°C) und Titanatetrachlorid (37.9 µl, 0.345 mmol) versetzt. Nach fünf Stunden Rühren bei Rt wurde ges. Natriumhydrogencarbonatlösung (5 ml) zugegeben, in einen Scheidetrichter übergeführt, die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (je 5 ml) ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und dann vom Lösungsmittel befreit. NDSC (Säule B, Petrolether-Ethylacetat=4:1 und Petrolether-Ethylacetat-Isopropanol=15:1:0.2) lieferte **114a** (32.8 mg, 11%), **114b** (14.5 mg, 5%), **105** (51.4 mg, 25%) und **106** (27.0 mg, 13%).

(14E,12E)-7β-Acetoxy-14,15-(9,10-dihydro-anthracen-9,10-diyl)-8-hydroxy-6β-trimethylsilanyloxy-labd-12-en-11-on (114a, unpolares Isomeres)

1H -NMR (80 MHz, C_6D_6): δ = 0.17 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0.89 (s, 3H, CH_3 -18), 1.14 (s, 3H, CH_3 -19), 1.70 (s, 3H, CH_3), 1.81 (s, 3H, $OCOCH_3$), 1.83 (s, 3H, CH_3), 1.98 (d, 3H, CH_3 -16), 2.46 (s, 1H, 9-H), 4.00 (t, 1H, 10'-H), 4.17 (d, 1H, 9'-H), 4.49 (dd, 1H, 6-H), 4.92 (d, 1H, 7-H), 5.77 (breites s, $W_{1/2}$ =4.0 Hz, 1H, 12-H), 6.70 -7.50 (mk, arom. H); $J_{6,7}$ =3.5 Hz, $^4J_{16,12}$ =0.9 Hz, $J_{14,9'}$ = 2.0 Hz, $J_{15,10'}$ =3.0 Hz.



IR (CCl_4): 3650-3300 (OH), 1735 (C=O, Ester), 1680 (C=O, Enon), 1605 cm^{-1} (C=C).

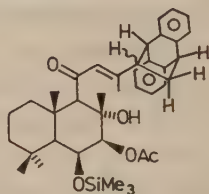
MS m/z (%): 450 (2), 383 (10), 323 (4), 251 (4), 233 (7), 225 (7), 205 (6), 187 (7), 178 (100).

- zu Kap. 3.4.3. -

$C_{39}H_{52}O_5Si$	(628.9)	Ber. für $C_{25}H_{42}O_5Si$	450.2802
		Gef.	450.2796
		Ber. für $C_{14}H_{10}$	178.0782
		Gef.	178.0782

(14E,12E)-7β-Acetoxy-14,15-(9,10-dihydro-anthracen-9,10-diyl)-8-hydroxy-6β-trimethylsilanyloxy-labd-12-en-11-on (114b, polares Isomeres)

1H -NMR (80 MHz, C_6D_6): δ = 0.13 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$), 0.89 (s, 3H, CH_3 -18), 1.16 (s, 3H, CH_3 -19), 1.76 (s, 9H, $3 \times CH_3$), 2.04 (d, 3H, CH_3 -16), 2.48 (s, 1H, 9-H), 4.01 (t, 1H, 10'-H), 4.13 (d, 1H, 9'-H), 4.47 (dd, 1H, 6-H), 4.82 (d, 1H, 7-H), 5.71 (breites s, $W_{1/2}=4.0$ Hz, 1H, 12-H), 6.80-7.50 (mk, arom. H); $J_{5,6}=2.0$ Hz, $J_{6,7}=3.5$ Hz, $^4J_{16,12}=1.0$ Hz, $J_{14,9'}=2.0$ Hz, $J_{15,10'}=2.5$ Hz.



IR: (CCl_4): 3650-3300 (OH), 1735 (C=O, Ester), 1680 (C=O, Enon), 1605 cm^{-1} (C=C).

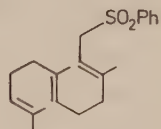
MS m/z (%): 450 (1.9), 263 (1.2), 225 (5.1), 178 (100), 95 (23), 43 (26).

$C_{39}H_{52}O_5Si$	(628.9)	Ber. für $C_{25}H_{42}O_5Si$	450.2802
		Gef.	450.2792
		Ber. für $C_{14}H_{10}$	178.0782
		Gef.	178.0782

**(2E,6E)-3,7,11,-trimethyl-1-(benzolsulfonyl)-dodeca-
2,6,10-trien (115b)** ^{104,105}

Eine Lösung von Tetrabrommethan (22.37 g, 67.5 mmol) in Acetonitril (260 ml) wurde nacheinander mit **91** (10 g, 45.0 mmol) und getrocknetem (24 Stunden im Vakuum über Phosphorpentoxid) Triphenylphosphin (17.7 g, 67.5 mmol) versetzt. 90 Minuten wurde bis zum vollständigen Umsatz bei Rt gerührt. Nach dieser Zeit wurde auf ca. 25% eingeeengt, durch Kieselgel (300 g, mit 10 g Florisil überschichtet) mit Petrolether-Ethylacetat=6:1 filtriert und von den Lösungsmitteln befreit. Das so erhaltene Rohprodukt (17.55 g) wurde in DMF (150 ml) aufgenommen und mit Natriumbenzolsulfinat (14.76 g, 89.9 mmol) versetzt. 18 Stunden wurde bei Rt gerührt. Anschließend wurde mit ges. Natriumchloridlösung (150 ml) verdünnt und fünfmal mit Diethyletner (je 100 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet und dann vom Lösungsmittel befreit. NDSC (Säule C, Petrolether-Ethylacetat=8:1) ergab 11.43 g (73%) öliges **115b**.

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃)¹⁰⁵: δ = 1.31 (d, J=2.0 Hz, 3H, CH₃), 1.58 (s, 6H, 2xCH₃), 1.66 (s, 3H, CH₃), 2.00 (m, 8H, 4xCH₂), 3.78 (d, 2H, CH₂-1), 4.85-5.35 (mk, 3H, olef. H), 7.30-8.00 (mk, 5H, aromat. H); J_{1,2}= 8.0 Hz.



IR (CCl₄): 1660 (C=C), 1310 und 1145 cm⁻¹ (SO₂).

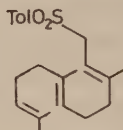
MS m/z (%): 346 (3.1, M⁺), 303 (1.0), 205 (5.0), 161 (5.6), 149 (5), 143 (5), 137 (17), 81 (51), 69 (100), 41 (49).

C₂₁H₃₀O₂S (346.4)

(2E,6E)-3,7,11-trimethyl-1-(4-toluolsulfonyl)-dodeca-2,6,10-trien (115c) 104,105)

Die Herstellung von **115c** erfolgte analog zu **115b**. Anstelle von Natriumbenzolsulfonat wurde Natrium-4-toluolsulfonat eingesetzt. Ausbeute 69%.

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 1.33 (d, $J=2.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.57 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.63 (s, 3H, CH_3), 1.98 (m, 8H, $4 \times \text{CH}_2$), 2.43 (s, 3H, arom. CH_3), 3.75 (d, 2H, $\text{CH}_2\text{-15}$), 4.86-5.33 (mk, 3H, olefin. H), 7.28 und 7.71 (mk, 4H, arom. H); $J_{1,2}=8.0$ Hz.



IR (CHCl_3): 1660 und 1605 ($\text{C}=\text{C}$), 1320, 1310 und 1150 cm^{-1} (SO_2).

MS m/z (%): 360 (0.8, M^+), 205 (2.4), 81 (38), 69 (100).

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_2\text{S}$ (360.5)

(RS)-11-Benzolsulfonyl-drim-7-en (116b) 108)

Eine Lösung von **115b** (11.4 g, 32.95 mmol) in 500 ml Benzol wurde bei Rt mit Zinntetrachlorid (4.63 ml, 39.54 mmol) versetzt und 43 Stunden gerührt. Nach dieser Zeit wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert und bis auf ca. 50 ml eingeeengt. Vortrennung an Kieselgel (400 g, mit 20 g Florisil überschichtet, Petrolether-Ethylacetat=12:1) und nachfolgende NDSC (Säule C, Petrolether-Ethylacetat=10:1) lieferten 7.98 g (74%, Lit.: 77%) **116b**.

Schmp. und spektroskopische Daten stimmten mit den in Lit. 108) beschriebenen Werten überein.

2-Methyl-2-epoxy-1-propanol (118)

a) (S)-118

1.) Darstellung einer wasserfreien tert-Butylhydroperoxidlösung

Eine wasserfreie Lösung von tert-Butylhydroperoxid in Dichlormethan wurde, wie bei Sharpless et al. 117, 123) beschrieben, aus einer 70proz. wässrigen tert-Butylhydroperoxidlg. hergestellt und über Molekularsieb ($4 \text{ \AA}$) im Kühlschrank ($5-6^{\circ}\text{C}$) aufbewahrt. Die Bestimmung des Gehaltes erfolgte unmittelbar vor der Benutzung durch iodometrische Titration.

2.) Sharpless-Epoxidierung von 119

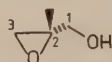
Dichlormethan (500 ml, p.A.) wurde in einen ausgeheizten Zweihalskolben eindestilliert, auf -30°C abgekühlt, mit Titan(IV)-isopropylat (25 ml, 84 mmol) und (L)-(+)-Diethyltartrat (14.5 ml, 85 mmol) versetzt. Fünf Minuten wurde bei dieser Temperatur gerührt. Danach erfolgte die Zugabe von 119 (26.1 ml, 311 mmol) und der auf -30°C vorgekühlten tert-Butylhydroperoxidlg. (97 ml, 400 mmol, Gehalt: 4.12 mol/l). Die zitronengelbe, klare Reaktion wurde 66 Stunden im Kryostaten bei -30°C gerührt und nach dieser Zeit durch Zugabe von Wasser (40 ml) und Aufwärmen auf Rt abgebrochen. Nach einer Stunde Rühren bei dieser Temperatur (Ausfällung von Titanhydroxid-Gel) wurde auf 0°C abgekühlt, unter starkem Rühren Magnesiumsulfat (150 g) sowie Aktivkohle (30 g) zugesetzt und weitere 30 Minuten bei 0°C gerührt. Anschließend wurde die Suspension mit einem Büchner-Trichter filtriert, die Lösung bei einem Druck von 2.0×10^4 – $2.7 \times 10^4 \text{ Pa}$ vorsichtig auf ca. 100 ml eingeeengt und die schwerer flüchtigen Bestandteile durch Krypumpen von Rt nach -78°C entfernt, wobei gegen Ende der Kondensation die Temperatur des Sumpfes auf 50°C erhöht und der Druck auf 6.7 Pa erniedrigt wurde. Zur Vernichtung von überschüssigem tert-Butylhydroperoxid wurde das aufgefangene Kondensat mit Triphenylphosphin (10.2 g, 38.9 mmol) versetzt, bis mit Kaliumiodid-Stärkepapier keine Blaufärbung mehr auftrat. Nach erneutem Krypumpen wurden 26.3 g eines Kondensates gewonnen, das laut $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum neben 119 und tert-Butanol zum überwiegenden Teil aus (S)-118 bestand.

- zu Kap. 4.2.2. und 4.2.3. -

b) (RS)-118

Zu einer mit Natriumhydrogencarbonat (8.74 g, 104.0 mmol) versetzten Lösung von MCPBA (85%, 14.40 g, 82.23 mmol) in Dichlormethan (100 ml) wurde innerhalb von 20 Minuten **119** (4.96 ml, 59.0 mmol) bei 0°C zugetropft. Zwei Stunden wurde bei dieser Temperatur gerührt. Nach dieser Zeit wurde auf Rt erwärmt und filtriert. Anschließendes Krypumpen von +40°C nach -78°C lieferte dann verlustfrei die flüchtigen Bestandteile. Ein kleiner Teil des Kondensats wurde zur Charakterisierung durch Destillation über eine verspiegelte Kolonne weitgehend von Dichlormethan befreit.

¹H-NMR (60 MHz, CH₂Cl₂): δ = 1.20 (s, 3H, CH₃),
2.36-2.80 (AB-Spektrum, 2H, CH₂-3), 2.68
(s, 1H, OH), 3.22-3.77 (m, 2H, CH₂-1).



2-(tert-Butyl-diphenyl-silyloxymethyl)-2-methyl-oxiran (124)

a) (RS)-124

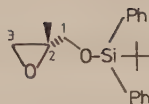
Eine Lösung von (RS)-**118** (2 g, 22.72 mmol; Rohprodukt, enthielt noch geringe Mengen an **119**) in Dichlormethan (50 ml) wurde bei 0°C nacheinander mit Triethylamin (6.33 ml, 45.45 mmol), Dimethylaminopyridin (277.3 mg, 2.27 mmol) sowie mit tert-Butyl-chlor-diphenylsilan (10.0 ml, 38.59 mmol) versetzt. Nach Aufwärmen auf Rt wurde 22 Stunden gerührt. Anschließende Filtration durch Kieselgel (40 g, mit 5 g Florisil überschichtet, Petrolether-Ethylacetat=10:1) und NDSC (Säule C, Petrolether-Ethylacetat=10:1) des eingengten Rückstandes lieferten (RS)-**124** (5.80 g, 78%) und silyliertes **119** (1.59 g, 18%).

b) (R)-124

(R)-**124** wurde nach dem gleichen Verfahren hergestellt.

Drehwert $(\alpha)_D^{20} = +7.3$ ($c=3.37$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.10$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.40 (s, 3H, CH_3), 2.52-2.81 (AB-Spektrum, 2H, CH_2 -3), 3.69 (s, 2H, CH_2 -1), 7.30-7.80 (mk, 10H, arom. H); $|J_{3,3'}| = 5.0$ Hz.



MS m/z (%): 269 (32, $(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+$), 239 (76), 191 (100), 183 (96).

$\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{Si}$ (326.5)

Ber. für $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{Si}$ 269.0998

Gef.

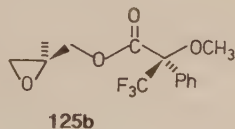
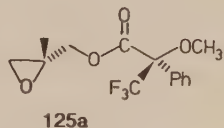
269.0998

Veresterung von **118** mit (+)- α -Methoxy-2-(trifluormethyl)-phenylessigsäurechlorid (Mosher's Reagenz) zu **125a** und **125b**

a) Veresterung von (RS)-**118**

(RS)-**118** (38.6 mg, 0.439 mmol; Rohprodukt, das noch Dichlormethan und geringe Mengen **119** enthielt) wurde bei Rt mit einer Lösung des Säurechlorids (166.6 mg, 0.659 mmol) in Pyridin (0.4 ml) versetzt. 22 Stunden wurde bei Rt gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Diethylether (3 ml) aufgenommen und zweimal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlsg. (je 1 ml) ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und dreimal mit Toluol (je 3 ml) codestilliert. Anschließende NDSC (Säule A, Petrolether-Ethylacetat=10:1) ergab 41,5 mg (31%) **125a** und **125b**, als nicht trennbares Gemisch.

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.33$ (s, 3H, CH_3 von **125a**), 1.37 (s, 3H, CH_3 von **125b**), 2.56-2.86 (mk, 4H, CH_2 -3 von **125a** und **125b**), 3.58 (m, 3H, OCH_3), 4.16 und 4.51 (AB-Spektrum, 2H, CH_2 -1 von **125a**), 4.22 und 4.49 (AB-Spektrum, 2H, CH_2 -1 von **125b**), 7.30-7.75 (mk, 5H, arom. H); $|J_{1,1'}| = 11.6$ Hz.

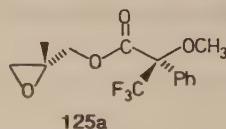


b) Veresterung von (S)-**118**

(S)-**118** wurde nach dem gleichen Verfahren zu **125a** verestert. Das Diastereomerenverhältnis von **125a** zu **125b** wurde durch NMR-Spektroskopie und HPLC (die Peaks wurden jeweils zehnmal kopiert, ausgeschnitten und gewogen) übereinstimmend wie 33 zu 1 (e.e. = 93%) bestimmt.

HPLC Säule : LiChrosorb Si 100, 5 μ m
 Laufmittel: ⁱOctan-^tButylmethylether=15:1
 Durchfluß : 1 ml/min
 Detektor : UV, 219 nm
 Schreiber : 0.5 cm/min

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (s, 3H, CH₃-2), 2.65 und 2.74 (AB-Spektrum, 2H, CH₂-3), 3.55 (m, 3H, OCH₃), 4.15 und 4.48 (AB-Spektrum, 2H, CH₂-1), 7.35 und 7.55 (mk, 5H, aromat. H); $|J_{3,3'}|$ = 5.0 Hz, $|J_{1,1'}|$ = 11.6 Hz.



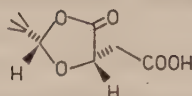
IR (CCl₄): 1755 cm⁻¹ (C=O, Ester).

MS m/z (%): 304 (0.8, M⁺), 289 (1.6), 274 (1.8), 216 (2), 189 (100).

C₁₄H₁₅F₃O₄ (304.3) Ber. 304.0922
 Gef. 304.0923

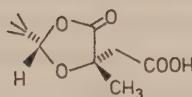
(2S,5S)-2-(tert-Butyl)-5-methoxycarbonyl-(1,3)dioxolan-4-on (122)

122 wurde nach Lit. 127) hergestellt.



(2S,5S)-2-(tert-Butyl)-5-(methoxycarbonyl)-5-methyl-(1,3)dioxolan-4-on (129)

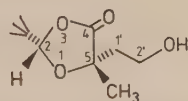
129 wurde nach Lit. 127) hergestellt.



(2S,5S)-2-tert-Butyl-5-(2-hydroxy-ethyl)-5-methyl-(1,3)dioxolan-4-on (128)

Eine Lösung von **129** (271.3 mg, 1.26 mmol) in THF (2.5 ml) wurde bei -20°C tropfenweise mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex (2M Lösung in THF, 0.69 ml, 1.38 mmol) versetzt. Nach Abklingen der Wasserstoffentwicklung wurde auf Rt aufgewärmt und 18 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Hydrolyse des überschüssigen Boran-Dimethylsulfid-Komplexes mit Methanol (80 µl), Einengen des Reaktionsgemisches und SC (20 g Kieselgel, Petrolether-Aceton=6:1) des Rückstandes ergaben **128** (254.6 mg, 100%).

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 0.98 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.43 (s, 3H, CH_3), 2.08 (t, 2H, CH_2-1'), 3.79 (t, 2H, CH_2-2'), 4.17 (s, 1H, 2-H); $J_{1',2'}=6.9$ Hz.



IR (CHCl_3): 3700-3200 (OH), 1790 cm^{-1} (C=O, Lacton).

MS m/z (%): 145 (11, $(\text{M}-\text{C}(\text{CH}_3)_3)^+$), 99 (51), 71 (41), 43 (100).

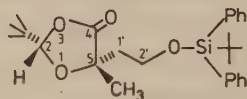
$\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$	(202.3)	Ber.	C 59.39	H 8.97
		Gef.	C 59.28	H 9.00

(2S,5S)-2-tert-Butyl-5-(2-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-ethyl)-5-methyl-(1,3)dioxolan-4-on (130)

Eine Lösung von **128** (1.45 g, 7.18 mmol) in Dichlormethan (12 ml) wurde bei 0°C nacheinander mit Dimethylaminopyridin (263 mg, 2.15 mmol, gelöst in 3 ml Dichlormethan), Triethylamin (2.40 ml, 17.23 mmol) sowie mit tert-Butylchlor-diphenylsilan (4.10 ml, 15.80 mmol) versetzt. Es wurde auf Rt aufgewärmt und 6.5 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wurde eingeengt, durch Kieselgel (15 g, mit 3 g Florisil überschichtet, Petrol-ether-Ethylacetat= 5:1) filtriert und von den Lösungsmitteln befreit. NDSC (Säule C, Petrolether-Ethylacetat=30:1-10:1) des Rückstandes lieferte **130** (2.86 g, 91%).

Drehwert $[\alpha]_D^{20} = +3.5$ ($c=1.39$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 0.92 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.08 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.43 (s, 3H, CH_3), 2.10 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-1'}$), 3.84 (t, 2H, $\text{CH}_2\text{-2'}$), 5.15 (s, 1H, 2-H), 7.29-7.53 (mk, 6H, arom. H), 7.57-7.81 (mk, 4H, arom. H); $J_{1,2'}=7.0$ Hz.



IR (CCl_4): 1805 cm^{-1} (C=O , Lacton).

MS m/z (%): 383 (52, $(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+$), 297 (36), 267 (100).

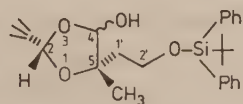
$\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$	(440.6)	Ber.	C 70.87	H 8.23
		Gef.	C 70.79	H 8.26

(2S,4E,5S)-2-tert-Butyl-5-(2-(tert-butyl-diphenyl-silanyloxy)-ethyl)-5-methyl-(1,3)dioxolan-4-ol (132)

Eine Lösung von **130** (207 mg, 0.47 mmol) in THF (0.35 ml) wurde bei 0°C mit Boran-Dimethylsulfid-Komplex (2M Lösung in THF, 0.52 ml, 1.04 mmol) ver-

setzt. Im offenen Injektionsgefäß (teflonkaschierte Aluminiumkappe mit aufgesetzter Phosphorpentoxid-Spritze) wurde eine Stunde zum Abdampfen des Dimethylsulfids auf 50°C erwärmt und weitere drei Stunden bei dieser Temperatur im verschlossenen Gefäß gerührt. Nach dieser Zeit wurde überschüssiger Dimethylsulfid-Boran-Komplex mit Methanol (70 µl) hydrolysiert. SC (20 g Kieselgel, Petrolether-Ethylacetat=10:1) des eingeeengten Rückstandes lieferte **132** (197.1 mg, 95%) als ein 2:1-Gemisch (¹H-NMR) der C-4-Epimeren.

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 0.86 und 0.93 (2s, 18H, 2xC(CH₃)₃), 1.05 (s, 18H, 2xC(CH₃)₃), 1.20 und 1.23 (2s, 6H, 2xCH₃), 1.70-2.19 (mk, 4H, 2xCH₂-1'), 2.58 und 4.47 (2d, 2H, 2xOH, tauschen mit D₂O aus), 3.49-4.12 (mk, 4H, 2xCH₂-2'), 4.67 und 4.84 (2s, 2H, 2x2-H), 5.04 und 5.28 (2d, 2H, 2x4-H), 7.27-7.49 (mk, 6H, arom. H) 7.55-7.80 (mk, 4H, arom. H); J_{4,OH}=5.0 Hz und 9.0 Hz.



IR (CCl₄): 3650-3200 cm⁻¹ (OH).

MS m/z (%): 385 (8), 269 (10), 221 (100), 199 (59), 177 (29).

C ₂₆ H ₃₈ O ₄ Si	(442.7)	Ber.	C 70.55	H 8.65
		Gef.	C 70.60	H 8.67

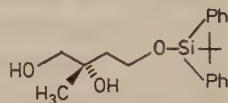
(S)-4-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2-methyl-butan-1,2-diol (**131**)

Eine Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (46.1 mg, 1.21 mmol) in Diethylether (1 ml) wurde bei -78°C langsam mit einer Lösung von **129** (531.4 mg, 1.21 mmol) in Diethylether (3 ml) versetzt. Innerhalb von zwei Stunden wurde auf -30°C aufgewärmt und weitere zwei Stunden bei dieser Temperatur gerührt, bis zunehmend tert-Butyl-diphenylsilan entstand. Die Reaktion wurde durch Zugabe von ges. Ammoniumchloridlsg. (10 ml) bei -30°C beendet. Dann wurde auf Rt aufgewärmt und in einen Schütteltrichter, gefüllt mit ges. Ammoniumchloridlsg. (10 ml) und Diethylether (10 ml), übergeführt. Die wässrige Phase wurde fünfmal mit Diethylether (je 20 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet,

filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Anschließende SC (50 g Kieselgel, Petrolether-Ethylacetat=5:1-2:1) lieferte **132** (68.4 mg, 13%), **131** (239.5 mg, 56%) und tert-Butyl-diphenylsilan (66.0 mg, 23%).

Drehwert $(\alpha)_D^{20} = +6.8$ (c=1.76, CHCl₃)

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃-D₂O): δ = 1.05 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.38-2.15 (mk, 2H, CH₂-3), 3.46 (s, 2H, CH₂-1), 3.74-4.14 (mk, 2H, CH₂-4), 7.28-7.80 (mk, 10H, aromat. H).



IR (CCl₄): 3700-3200 cm⁻¹ (OH).

MS m/z (%): 283 (20), 249 (12), 223 (13), 205 (21), 199 (100), 85 (94), 61 (72), 43 (96).

C₂₁H₃₀O₃Si (358.5)

Ber. C 70.35 H 8.43

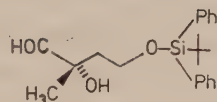
Gef. C 70.38 H 8.49

(S)-4-(tert-Butyl-diphenylsilanyloxy)-2-hydroxy-2-methyl-1-butyraldehyd (**133**)

Eine -55°C bis -60°C kalte Lösung von Oxalylchlorid (30.4 μ l, 0.349 mmol) in Dichlormethan (1 ml) wurde mit Dimethylsulfoxid (53.4 μ l, 0.699 mmol) versetzt. Nach drei Minuten wurde innerhalb von fünf Minuten in Dichlormethan (0.3 ml) gelöstes **131** (113.7 mg, 0.318 mmol) zugetropft, fünfzehn Minuten bei dieser Temperatur gerührt, dann Triethylamin (221 μ l, 1.588 mmol) zugespritzt, nach weiteren fünf Minuten auf Rt erwärmt, 3.5 ml Wasser sowie 5 ml Dichlormethan zugesetzt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan (je 5 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. SC (10 g Kieselgel, Petrolether-Ethylacetat=8:1-4:1) des Rückstandes ergab **131** (22.8 mg, 20%) und **133** (76.1 mg, 67%).

Drehwert $(\alpha)_D^{20} = -7.95$ ($c=1.58$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.65-2.35 (mk, 2H, CH_2 -3), 3.40-3.92 (mk, 2H, CH_2 -4), 3.98 (s, 1H, OH), 7.30-7.80 (mk, 10H, aromat. H), 9.70 (s, 1H, 1-H).



IR (CCl_4): 3600-3400 (OH), 1735 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$, Aldehyd).

MS m/z (%): 269 (2), 249 (6), 221 (100), 199 (59), 177 (44).

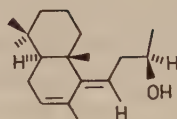
$\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$	(356,5)	Ber.	C 70.74	H 7.92
		Gef.	C 70.76	H 8.00

Alkylierung von 116b ohne Lewis-Säure

Eine Lösung von **116b** (229.6 mg, 0.721 mmol) in THF-HMPT=4:1 (6.4 ml) wurde bei -78°C mit n-Butyllithium (ca. 1.48 M Lösung in Hexan, 537 μl , 0.865 mmol) versetzt. Es wurde auf 0°C aufgewärmt und 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Nach erneutem Abkühlen auf -78°C wurde zu der orangefarbenen Lösung (RS)-**134** (69.5 μl , 1.081 mmol) zugegeben. Dann wurde auf 40°C erwärmt und im Verlauf von 44 Stunden weiteres (RS)-**134** (279.5 μl , 4.347 mmol) zugesetzt. Die Reaktion wurde nach dieser Zeit durch Eingießen in ges. Ammoniumchloridlsg. (15 ml) abgebrochen und die wässrige Phase fünfmal mit Diethylether (je 10 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Extrakte wurden einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlsg. (10 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, vom Lösungsmittel befreit und an Kieselgel (25 g, Petrolether-Ethylacetat=9:1) getrennt. Dabei konnten **116b** (140.3 mg, 60%), **136a** (32.4 mg, 19%), **136b** (10.5 mg, 6%) und 25.6 mg (15%) Mischfraktion gewonnen werden.

rac-(11E,13E)-15,16-Dinor-labda-7,9(11)-dien-13-ol
(136a, unpolares Isomeres)

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 0.87 (s, 3H, CH_3), 0.92 (s, 3H, CH_3), 0.96 (s, 3H, CH_3), 1.23 (d, 3H, CH_3 -14), 1.98 (d, 3H, CH_3 -15), 2.42 (t, 2H, 12-H), 3.84 (m, $\text{W}_{1/2}$ =12.0 Hz, 1H, 13-H), 5.22 ("t", 1H, 11-H), 5.56 (m, $\text{W}_{1/2}$ =9.0 Hz, 1H, 7-H); $\text{J}_{14,13}$ =6.0 Hz, $^4\text{J}_{12,15}$ =2.1 Hz, $\text{J}_{11,12}$ =7.3 Hz.



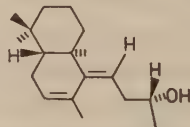
IR (CCl_4): 3700-3200 cm^{-1} (OH).

MS m/z (%): 262 (11, M^+), 219 (13), 218 (15), 217 (13), 147 (18), 133 (22), 109 (45), 69 (50), 45 (96), 43 (100).

$\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}$ (262.4) Ber. 262.2296
 Gef. 262.2295

rac-(11E,13E)-15,16-Dinor-labda-7,9(11)-dien-13-ol
(136b, polares Isomeres)

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 0.90 (s, 3H, CH_3), 0.93 (s, 3H, CH_3), 1.08 (s, 3H, CH_3), 1.22 (d, 3H, CH_3 -14), 1.80 (d, 3H, CH_3 -15), 3.83 (m, $\text{W}_{1/2}$ =12.0 Hz, 1H, 13-H), 5.24 ("t", 1H, 11-H), 5.65 (m, $\text{W}_{1/2}$ =11.0 Hz, 1H, 7-H); $\text{J}_{14,13}$ =6.0 Hz, $^4\text{J}_{15,7}$ =1.0 Hz, $\text{J}_{11,12}$ = 6.5 Hz.



IR (CCl_4): 3650-3200 (OH), 1700 cm^{-1} (C=C).

MS m/z (%): 262 (53, M^+), 218 (52), 217 (55), 203 (35), 161 (40), 147 (52), 133 (63), 109 (64), 69 (90), 55 (92), 41 (100).

Alkylierung von **116b** mit Titan(IV)-isopropylat als Lewis-Säure

a) mit (RS)-**134**

Eine gerührte Lösung von **116b** (481 mg, 1.39 mmol) in THF-HMPT=4:1 (5 ml) wurde bei -78°C mit n-Butyllithium (ca. 1.48 M Lösung in Hexan, 1.23 ml, 1.80 mmol) versetzt. Es wurde auf 0°C aufgewärmt und nach 30 Minuten wieder auf -78°C abgekühlt. Nach Zugabe von Titan(IV)-isopropylat (619 μl , 2.08 mmol) wurde erneut für 30 Minuten auf 0°C aufgewärmt, anschließend die Temperatur auf -78°C gesenkt, (RS)-**134** (194 μl , 2.77 mmol) zugegeben, endgültig auf Rt aufgewärmt und 48 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Um Eindringen von Wasser in das rötliche Reaktionsgemisch zu vermeiden, wurde das verschlossene Injektionsgefäß in einem mit Phosphorpentoxid gefüllten Exsikkator unter Argon aufbewahrt. Nach dieser Zeit wurde in ges. Ammoniumchloridlg. (10 ml) eingegossen, 5proz. Weinsäurelg. (10 ml) zugesetzt und die wässrige Phase fünfmal mit Diethylether (je 20 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden einmal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlg. (20 ml) gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingengt und durch NDSC (Säule 8, Petrolether-Ethylacetat=5:1) getrennt. Dabei konnten rac-**135a** (176.1 mg, 31%), rac-**135b** (236.0 mg, 42%) und **116b** (110.7 mg, 23%) isoliert werden.

b) mit (R)-**134**

Die analoge Umsetzung von **116b** (202.4 mg, 0.58 mmol) mit (R)-**134** (81.2 μl , 1.16 mmol) ergab optisch aktives (-)-**135a** (57.8 mg, 24%) und (-)-**135b** (85.0 mg, 36%) sowie wiedergewonnenes **116b** (53.2 mg, 26%).

c) unter Hochdruckbedingungen

Die Alkylierung von **116b** (30.7 mg, 0.089 mmol) mit (RS)-**134** (9.1 μl , 0.130 mmol) wurde wie beschrieben angesetzt, unter Feuchtigkeitsausschluß in einen Schrumpfschlauch übergeführt und zwölf Stunden bei Rt einem Druck von

- zu Kap. 4.3.1. -

10 kbar (Druckmedium: ⁱOctan-Dekalin=1:1) ausgesetzt. Im DC konnten insgesamt vier Reaktionsprodukte beobachtet werden, von denen die polaren Hauptprodukte ($R_f=0.19$ und 0.25 in Petrolether-Ethylacetat=5:1) **135a** und **135b** und die unpolaren Nebenprodukte ($R_f=0.33$ und 0.35 in Petrolether-Ethylacetat=5:1) **136a** und **136b** entsprachen.

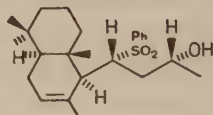
(2R,4R)-4-(2,5,5,8a-Tetramethyl-(4ar,8at)-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalin-1c-yl)-4-benzolsulfonyl-butan-2-ol (135a)

Drehwert (α)_D²⁰ = -6.5 ($c=1.34$, CHCl_3)

Die folgenden Daten wurden vom Racemat bestimmt:

Schmp. 142-143°C (Aceton/Tetrachlormethan)

¹H-NMR (80 MHz, CDCl_3): δ = 0.72 (s, 3H, CH_3), 0.81 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1.25 (d, 3H, CH_3 -14), 1.76 (d, 3H, CH_3 -15), 2.13-2.72 (mk, 2H), 3.41-4.11 (mk, 3H, 13-H, 11-H und 13-OH; tauscht mit D_2O aus), 5.63 (m, $w_{1/2}=10.9$ Hz, 1H, 7-H), 7.33-7.70 (mk, 3H, arom. H), 7.79-8.08 (mk, 2H, arom. H); $J_{14,13}=6.0$ Hz, $^4J_{15,7}=2.0$ Hz.



IR (CCl_4): 3495 (OH), 1295 und 1140 cm^{-1} (SO_2).

MS m/z (%): 262 (100, $(\text{M}-\text{PhSO}_2\text{H})^+$), 218 (87), 109 (58), 94 (86).

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}$ (404.6)

Ber. C 71.24 H 8.97

Gef. C 71.18 H 8.93

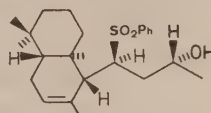
(2R,4S)-4-(2,5,5,8a-Tetramethyl-(4ar,8at)-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydro-naphthalin-1c-yl)-4-benzolsulfonyl-butan-2-ol (135b)

Drehwert (α)_D²⁰ = -18.1 (c=1.33, CHCl₃)

Die folgenden Daten wurden vom Racemat bestimmt:

Schmp. 140-142°C (Tetrachlormethan/Aceton)

¹H-NMR (80 MHz, CDCl₃): δ = 0.83 (s, 6H, 2xCH₃), 0.87 (s, 3H, CH₃), 1.12 (d, 3H, CH₃-14), 1.81 (breites s, $\omega_{1/2}$ =4.0 Hz, 3H, CH₃-15), 2.15-2.90 (mk, 2H), 3.48-4.10 (mk, 2H, 11-H und 13-H), 5.59 (m, $\omega_{1/2}$ =12.0 Hz, 1H, 7-H), 7.36-7.69 (mk, 3H, arom. H), 7.80-8.05 (mk, 2H, arom. H); J_{14,13}=7.0 Hz,



IR (CCl₄): 3650-3350 (OH), 1300 und 1140 cm⁻¹ (SO₂).

MS m/z (%): 262 (100, (M-PhSO₂H)⁺), 218 (69), 121 (45), 109 (51), 95 (55), 94 (55).

C ₂₄ H ₃₆ O ₃ S	(404.6)	Ber.	C 71.24	H 8.97
		Gef.	C 71.30	H 8.90

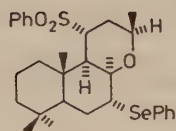
rac-(13R)-7 α -Phenylselanyl-11 α -benzolsulfonyl-8,13-epoxy-8,14-seco-16,17-dinor-pimaran (137a)

In Dichlormethan (1 ml) gelöstes rac-**135a** (40.0 mg, 0.099 mmol) wurde bei -78°C mit NPSP (44.7 mg, 0.148 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml) sowie mit Zinntetrachlorid (57.8 μ l einer 10proz. Lösung in Dichlormethan, 0.049 mmol) versetzt. Innerhalb von zwei Stunden wurde auf Rt aufgewärmt. Nach 90 Minuten bei dieser Temperatur wurde das Lösungsmittel im Argonstrom weitgehend abgedampft und der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (5 g

Kieselgel, Petrolether-Ethylacetat=10:1). Dabei fielen 48 mg (87%) **rac-137a** an.

Schmp. 107-110°C (Aceton/Hexan)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, COSY, C_6D_6)¹⁷²⁾: δ = 0.73 (s, 3H, CH_3 -17), 0.82 (s, 3H, CH_3 -18), 0.90 (s, 3H, CH_3 -16), 1.02 (d, 3H, CH_3 -14), 1.07-1.61 (mk, 9H, darin 12'-H und 5-H), 1.92 (m, 1H, 6'-H), 2.00 (dd, 1H, 12-H), 2.10 (s, 1H, CH_3 -15), 2.31 (m, 1H, 6-H), 2.56 (s, 1H, 9-H), 3.33 (d, 1H, 11-H), 3.95 (dd, 1H, 7-H), 4.31 (m, $\text{W}_{1/2}$ =22.0 Hz, 1H, 13-H), 6.97 (mk, 6H, aromat. H), 7.50 (mk, 2H, aromat. H), 7.89 (mk, 2H, aromat. H); $J_{14,13}$ =6.4 Hz, $J_{11,12\alpha}$ =9.5 Hz, $J_{7,6}+J_{7,6'}=7.0$ Hz.



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DEPT, CH-Korrelation, C_6D_6): δ = 18.33 (C-18), 18.84 (C-2), 22.35 (C-17), 23.06 (C-14), 26.36 (C-6), 27.36 (C-15), 28.88 (C-12), 33.33 (C-4), 33.64 (C-16), 39.52 (C-10), 40.24 und 41.42 (C-1 und C-3), 46.08 (C-9), 50.39 (C-5), 57.80 (C-7, $J_{\text{C,Se}}$ =-68.2Hz), 59.51 (C-11), 62.77 (C-13), 76.57 (C-8), 127.11 (aromat. C), 128.48 (aromat. C), 129.23 (aromat. C), 132.27 (aromat. C-Se), 133.07 (aromat. C), 134.22 (aromat. C), 141.90 (aromat. C-SO₂).

IR (CCl_4): 1580 (C=C), 1315, 1305 und 1145 cm^{-1} (SO₂).

MS m/z (%): 560 (8, M^+), 403 (14), 261 (100), 205 (26).

$\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_3\text{SSe}$ (559.7)

Ber. C 64.38 H 7.20

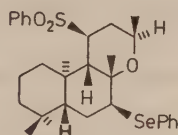
Gef. C 64.43 H 7.22

rac-(13R)-7β-Phenylselanyl-11β-benzolsulfonyl-8,13-epoxy-8,14-seco-16,17-dinor-pimaran (137b)

rac-135b (40 mg, 0,099 mmol) wurde wie für 137a beschrieben mit NPSP (44,7 mg, 0,148 mmol) und 10proz. Zinntetrachloridlsg. in Dichlormethan (57,8 µl, 0,049 mmol) umgesetzt. Ausbeute: 43,1 mg (78%).

Schmp.: 192-193°C (Benzol)

¹H-NMR (400 MHz, COSY, C₆D₆)¹⁷²): δ = 0,74 (s, 3H, CH₃-17), 0,78 (s, 3H, CH₃-18), 0,86 (s, 3H, CH₃-16), 0,98 (d, 1H, CH₃-14), 1,04-1,61 (mk, 9H, darin 5-H und 12'-H), 1,86 (s, 3H, CH₃-15), 1,93 (m, 1H, 6'-H), 2,21 (mk, 2H, 6-H und 12-H), 2,57 (d, 1H, 9-H), 3,24 (dt, 1H, 11-H), 3,56 (m, $\psi_{1/2}$ =23,5 Hz, 1H, 13-H), 3,91 (t, 1H, 7H), 6,94 (mk, 6H, aromat. H), 7,49 (mk, 2H, aromat. H), 7,82 (mk, 2H, aromat. H); J_{14,13}=6,0 Hz, J_{9,11}=1,5 Hz, J_{11,12β}=10,0 Hz, J_{7,6}+J_{7,6'}=4,5 Hz.



IR (CHCl₃): 1580 (C=C), 1315, 1305 und 1150 cm⁻¹ (SO₂).

MS m/z (%): 560 (5, M⁺), 403 (28), 261 (63), 205 (37), 43 (100).

C ₃₀ H ₄₀ O ₃ SSe (559,7)	Für C ₃₀ H ₄₀ O ₃ SSe x 0,5 C ₆ H ₆
Ber.	C 66,20 H 7,24
Gef.	C 66,08 H 7,19

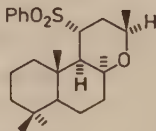
rac-(13R)-11α-Benzolsulfonyl-8,13-epoxy-8,14-seco-16,17-dinor-pimaran (138a)

In THF (0,5 ml) gelöstes rac-135a (37,5 mg, 0,093 mmol) wurde bei 0°C zu Quecksilbertrifluoracetat (79,2 mg, 0,186 mmol, 12 Stunden im Ölpumpenvakuum über Phosphorpentoxid getrocknet) gegeben. Dann wurde auf Rt aufgewärmt. Nach 9 Stunden Rühren bei dieser Temperatur wurde das Reaktionsgemisch in eine eiskalte Lösung von 3N Natronlauge (2 ml) und 0,5M Natrium-

borhydridlsg. (0.5 ml, gelöst in 3N Natronlauge) eingegossen, unter Rühren auf Rt aufgewärmt, zehn Minuten bei Rt belassen und dann dreimal mit Diethylether (je 5 ml) ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert, vom Lösungsmittel befreit und an Kieselgel (5 g, Petrolether-Ethylacetat=15:1) getrennt. Dabei konnten rac-**138a** (23.2 mg, 62%) und rac-**135a** (7.7 mg, 20%) gewonnen werden.

Schmp. 190-192°C (Aceton/Hexan)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): δ = 0.80 (s, 3H, CH_3), 0.82 (s, 3H, CH_3), 0.84 (s, 3H, CH_3), 1.08 (d, 1H, CH_3 -14), 1.77 (s, 3H, CH_3 -15), 1.96 (dd, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.30 (s, 1H, 9-H), 3.32 (d, 1H, 11-H), 4.48 (m, $\omega_{1/2}$ =22.5 Hz, 1H, 13-H), 6.98 (mk, 3H, arom. H), 7.91 (mk, 2H, arom. H); $J_{14,13}$ =6.0 Hz, $J_{11,12\alpha}$ =9.0 Hz.



IR (CCl_4): 1315, 1305 und 1145 cm^{-1} (SO_2).

MS m/z (%): 389 (6.3, $(\text{M}-\text{CH}_3)^+$), 263 (11), 247 (100).

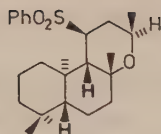
$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{S}$	(404.6)	Ber.	C 71.24	H 8.97
		Gef.	C 71.20	H 8.98

rac-(13R)-11β-Benzolsulfonyl-8,13-epoxy-8,14-seco-16,17-dinor-pimaran (**138b**)

rac-**135b** (42.6 mg, 0.105 mmol) wurde, wie für **138a** beschrieben, mit Quecksilbertrifluoracetat (90.0 mg, 0.211 mmol) umgesetzt. Aufarbeitung und Trennung an Kieselgel (5 g, Petrolether-Ethylacetat=20:1) lieferten rac-**135b** (24.4 mg, 57%) und rac-**138b** (18.0 mg, 42%).

Schmp. 186-189°C (Aceton/Hexan)

¹H-NMR (400 MHz, COSY, C₆D₆): δ = 0.78 (dd, 1H, 5-H), 0.83 (s, 3H, CH₃), 0.84 (s, 3H, CH₃), 0.85 (s, 3H, CH₃), 1.01 (d, 3H, CH₃-14), 1.10-1.43 (mk, 7H, darin 12-H), 1.56 (s, 3H, CH₃-15), 2.02 (m, 1H), 2.20 (d, 1H, 9-H), 2.26 (m, 1H, 12'-H), 3.20 (ddd, 1H, 11-H), 3.48 (m, $\omega_{1/2}$ =25.0 Hz, 1H, 13-H), 6.95 (mk, 3H, arom. H), 7.33 (mk, 2H, arom. H); J_{5,6}=2.0 Hz, J_{5,6'}=12.5 Hz, J_{14,13}=6.0 Hz, J_{11,9}=2.0 Hz, J_{11,12}+J_{11,12'}=20.0 Hz.



IR (CCl₄): 1320, 1305 und 1150 cm⁻¹ (SO₂).

MS m/z (%): 389 (11, (M-CH₃)⁺), 247 (100).

C ₂₄ H ₃₆ O ₃ S	(404.6)	Ber.	C 71.24	H 8.97
		Gef.	C 71.22	H 9.00

Reduktive Abspaltung des Selenrestes von 137a und 137b

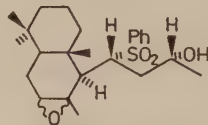
Hierzu wurden kleine Proben (5 mg, 8.9 μmol) von rac-**137a** und rac-**137b** in Toluol (0.2 ml) zusammen mit Tributylzinnhydrid (3.6 μl, 13.4 μmol) und geringen Mengen Azoisobutyronitril auf 110°C erhitzt. Nach 90 Minuten zeigte die dünnschichtchromatographische Analyse (Petrolether-Ethylacetat= 5:1, zweimal entwickelt) des Reaktionsgemisches, daß die neugebildeten Produkte identisch waren mit rac-**138a** und rac-**138b**.

rac-(2R,4R)-4-((2E,3E)-2,5,5,8a-Tetramethyl-(4ar,8at)-1,2,3,4,4a,5,6,7,8,8a-decahydro-2,3-epoxy-naphthalin-1c-yl)-4-benzolsulfonyl-butan-2-ol (**139**)

Eine Lösung von rac-**135a** (40 mg, 0.099 mmol) in Dichlormethan (0.5 ml), die suspendiertes Natriumhydrogencarbonat (17.0 mg, 0.198 mmol) enthielt, wurde bei -78°C mit MCPBA (80%, 27.6 mg, 0.128 mmol), gelöst in Dichlormethan (0.5 ml), versetzt. Innerhalb von zwei Stunden wurde auf Rt aufgewärmt. Nach drei Stunden bei dieser Temperatur wurde mit Dichlormethan (5 ml)

verdünnt, dreimal mit ges. Natriumhydrogencarbonatlsg. (je 5ml) ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. SC (5 g Kieselgel, Petrolether-Ethylacetat=3:1) lieferte dünn-schichtchromatographisch einheitliches **139** (38,6 mg, 93%), das jedoch laut ^1H -NMR-Spektrum ein 3:2-Diastereomerenmisch war.

^1H -NMR (400 MHz, COSY, CDCl_3): δ = 0.72 und 0.73 (2s, 2x3H, CH_3), 0.77 und 0.78 (2s, 2x3H, 2x CH_3), 0.81 und 0.83 (2s, 2x3H, 2x CH_3), 1.14 und 1.28 (2d, 2x3H, 2x CH_3 -14), 1.39 und 1.49 (2s, 2x3H, 2x CH_3 -15), 2.17 (m, 2H, 2x12'-H), 2.30 (s, 2x1H, 2x9-H), 2.50 (m, 2x1H, 2x12-H), 2.90 und 2.91 (s, 2x1H, 2x7-H), 3.62 (dd, 2x1H, 2x11-H), 3.84 (m, $\text{W}_{1/2}$ =12.0 Hz, 2x1H, 2x13-H), 7.60 (mk, 2x3H, arom. H), 7.95 (mk, 2x2H, arom. H); $J_{14,13}$ =10.5 Hz (in beiden Diastereomeren), $J_{11,12}+J_{11,12'}=10.0$ Hz (in beiden Diastereomeren).



^{13}C -NMR (100.6 MHz, DEPT, CDCl_3) 173 : δ = 15.11 und 16.25 (C-18), 17.85 und 18.31 (C-2), 21.39 und 22.48 (C-6), 21.75 und 21.83 (C-17), 24.37, 24.72 und 25.24, 25.30 (C-14 und C-15), 32.73 und 33.25 (C-16), 32.97 und 33.04 (C-4), 34.84 und 36.00 (C-12), 37.18 und 37.93 (C-10), 38.96, 39.79 und 41.27, 41.53 (C-1 und C-3), 46.41 und 49.56 (C-9), 51.31 und 54.81 (C-5), 57.48 und 57.68 (C-8), 59.26 und 60.09 (C-11), 62.54 und 62.83 (C-13), 66.15 und 67.76 (C-7), 129.16 und 129.30 (aromat. C), 133.73 und 133.90 (aromat. C), 137.79 und 139.00 (aromat. C- SO_2).

IR (CCl_4): 3650-3300 (OH), 1720 (C=C), 1300 und 1145 cm^{-1} (SO_2).

MS m/z (%): 387 (0.5), 279 (37), 123 (73), 69 (100).

$\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{S}$ (420.6)

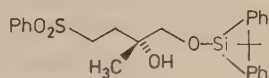
Ber. C 68.53 H 8.63

Gef. C 68.57 H 8.78

(RS)-4-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-3-methyl-1-benzolsulfonyl-butan-3-ol (141)

Die Umsetzung von Methylphenylsulfon (50.0 mg, 0.320 mmol) mit (RS)-**124** (156.5 mg, 0.480 mmol) erfolgte nach dem für **135a** und **135b** angegebenen Verfahren. Nach einer Reaktionszeit von vier Tagen und analoger Aufarbeitung lieferte die säulenchromatographische Trennung (28 g Kieselgel, Petrolether-Aceton=5:1) 111.0 mg (71%) wiedergewonnenes (RS)-**124** und 15.5 mg (10%) **141**.

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): δ = 1.03 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.10 (s, 3H, CH_3), 1.65-2.40 (m, 2H, CH_2 -2), 3.00-3.38 (m, 2H, CH_2 -1), 3.42 (s, 2H, CH_2 -4), 7.30-8.10 (mk, 15H, arom. H).



IR (CCl_4): 3650-3400 (OH), 1315, 1305 und 1150 cm^{-1} (SO_2).

MS m/z (%): 426 (3.6, $(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+$), 408 (2.7), 348 (49), 200 (100).

$\text{C}_{27}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}$ (482.7)

Alkylierung von 115c mit (R)-124

In THF-HMPT=3:1 (17.4 ml) gelöstes **115c** (846 mg, 2.35 mmol) wurde bei -20°C mit n-Butyllithium (1.63 M Lösung in Hexan, 1.73 ml, 2.82 mmol) versetzt. Dann wurde 20 Minuten gerührt und die tiefrote Lösung anschließend auf -78°C abgekühlt. Nach weiteren 30 Minuten bei dieser Temperatur wurde in THF (4.6 ml) gelöstes (R)-**124** (1.146 g, 3.53 mmol) zugegeben. Sechs Stunden lang wurde auf 40 - 45°C erwärmt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von ges. Ammoniumchloridlsg. (25 ml) und fünfmaliger Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether (je 30 ml). Die vereinigten Etherextrakte wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit. NDSC (Säule B, Petrolether-Ethylacetat=8:1) lieferte 1102 mg (72%) eines

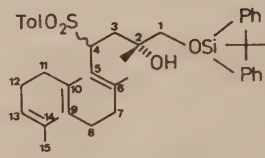
- zu Kap. 5.2. -

1:1-Epimerengemisches ($^1\text{H-NMR}$) von **155a** und **155b**. Zur Charakterisierung der einzelnen Isomeren wurde ein Teil des Gemisches erneut säulenchromatographisch (Säule B, Petrolether-Ethylacetat-Ethanol=30:2.7:0.3) getrennt.

(2R,4E)-1-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-4-toluolsulfonyl-pentadeca-5t,9t,13-trien-2-ol (**155a**, unpolares Isomeres)

Drehwert $(\alpha)_{\text{D}}^{20} = +19.6$ ($c=1.59$; CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, COSY, CDCl_3): $\delta = 1.03$ (s, 3H, CH_3), 1.08 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.56 (s, 3H, CH_3), 1.58 (s, 3H, CH_3), 1.67 (s, 3H, CH_3), 1.85-2.10 (m, 8H, darin 3-H), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 2.54 (s, 1H), 2.71 (dd, 1H, 3'-H), 3.42 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-1}$), 4.09 (m, 1H, 4-H), 4.98-5.11 (mk, 3H, olefin. H), 7.22-7.29 (mk, 2H, aromat. H), 7.33-7.48 (mk, 6H, aromat. H), 7.59-7.72 (mk, 6H, aromat. H); $J_{3',4}=2.5$ Hz, $|J_{3,3'}|=15.0$ Hz.



$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, DEPT, CDCl_3)¹⁶⁸: $\delta = 15.9$ (6- CH_3), 16.4 (10- CH_3), 17.6 (14- CH_3), 19.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 21.6 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 23.2 (2- CH_3), 25.7 (C-15), 26.0 (C-8), 26.6 (C-12), 26.8 ($-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.9 (C-3), 39.6 (C-7 und C-11), 60.9 (C-4), 71.4 (C-1), 71.9 (C-2), 119.1 (C-5), 123.4 (C-9), 124.2 (C-13), 127.8 (aromat. C), 129.2 (aromat. C), 129.3 (aromat. C), 129.8 (aromat. C), 131.3 (C-14), 135.6 (C-10); 132.79, 132.81, 134.8, 144.1, 144.6 (C-6 und aromat. C).

IR (CHCl_3): 3600-3400 (OH), 1665, 1605 (C=C), 1305, 1150 cm^{-1} (SO_2).

MS m/z (%): 686.3814 (0.2, Berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{SSi}$: 686.3825), 629 (0.2, $(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_9)^+$), 513 (3.5), 337 (3.1), 255 (54), 235 (100).

$\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{SSi}$ (687.0)

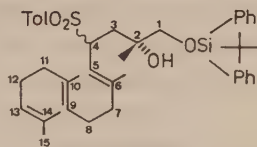
Ber. C 73.42 H 8.51

Gef. C 73.27 H 8.47

(2R,4E)-1-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6,10,14-tetramethyl-4-toluolsulfonyl-pentadeca-5t,9t,13-trien-2-ol (155b, polares Isomeres)

Drehwert $(\alpha)_D^{20} = -12.3$ ($c=1.80$; CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (80 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.06$ (s, $(\text{C}(\text{CH}_3)_3)$, 1.12 (d, $J=1.2$ Hz, CH_3), 1.20 (s, 3H, CH_3), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 3.41 (s, 2H, 1-H), 3.80-4.17 (m, $W_{1/2}=22.7$ Hz, 1H, 4-H), 4.80-5.28 (mk, 3H, olefin. H), 7.15-7.79 (mk, 14H, arom. H).



IR (CCl_4): 3600-3400 (OH), 1600 ($\text{C}=\text{C}$), 1315, 1150 cm^{-1} (SO_2).

MS m/z (%): 686.3819 (0.6, Berechnet für $\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{SSi}$: 686.3825), 629.3116 (0.5, Berechnet für $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{O}_4\text{SSi}$: 629.3121), 513 (6.8), 255 (66), 235 (100), 199 (91).

$\text{C}_{42}\text{H}_{58}\text{O}_4\text{SSi}$	(687.0)	Ber.	C 73.42	H 8.51
		Gef.	C 73.35	H 8.60

Versuche zur Cyclisierung von 155a und 155b

a) Reaktionszeit: 1 Stunde

Eine Lösung von NPSP (264.3 mg, 0.875 mmol) in Dichlormethan (15 ml) wurde bei Rt mit **155b** (371.3 mg, 0.583 mmol), gelöst in 2 ml Dichlormethan, und nach Abkühlen auf -40°C mit 10proz. Zinntetrachloridlsg. in Dichlormethan (341 μl , 0.292 mmol) versetzt. Dann wurde aufgewärmt (Rt) und eine Stunde gerührt. Nach dieser Zeit wurde mit Natriumhydrogencarbonat neutralisiert, durch Kieselgel (10 g, mit 2 g Florisil überschichtet, Petrolether-Aceton=3:1) filtriert und mittels SC (50 g Kieselgel, Petrolether:Aceton=12:1) vorgetrennt. Wiederholte NDSC (Säulen A und B, Bödenzahl: 5000-6000, Kieselgel 20-45 μm) mit dem Laufmittel Petrolether-Aceton=12:1 (für **156** und

157) und Petrolether-Ethylacetat=8:1 (für 158 und 159) lieferte

62.9 mg (14%) **156**

115.1 mg (25%) **157**

54.7 mg (12%) **158**

21.5 mg (5%) Mischfraktion

37.3 mg (8%) **159**.

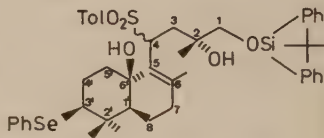
Proben von **158** und **159** wurden zur Charakterisierung durch präparative HPLC weiter gereinigt (vgl. unten).

b) Reaktionszeit: 24 Stunden

Eine unter analogen Bedingungen durchgeführte Reaktion ergab nach 24 Stunden 31% **158** und 6% **159**.

Gemisch von (2R,4E)-1-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-8-((1S)-6c-hydroxy-2,2,6t-trimethyl-3c-phenylselanyl-cyclohex-r-yl)-2,6-dimethyl-4-toluolsulfonyl-oct-5t-en-2-ol (156a) und dem Stereoisomeren 156b

¹H-NMR (400 MHz, COSY, C₆D₆): δ = 0.58 (t, 1H), 0.93-1.08 (m, 1H, 1'-H), 1.12 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.13, 1.14, 1.18, 1.20, 1.22 (CH₃-Signale), 1.62-1.88 (m, 1H), 1.92 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.92 und 2.44 (m, 2H, CH₂-4'), 2.07 (dd, 1H, 3-H_a), 2.77 (mk, 2H, 3-H_b und 3'-H), 3.43 und 3.52 (AB-System, 2H, CH₂-1), 4.29 (m, 1H, 4-H), 5.21 (d, 1H, 5-H), 6.86 (d, 1H, aromat. H), 6.92 (d, 1H, aromat. H), 7.04 (mk, 3H, aromat. H), 7.22 (mk, 6H, aromat. H), 7.62 (mk, 2H, aromat. H), 7.70 (mk, 4H, aromat. H), 7.81 (mk, 2H, aromat. H); |J_{3b,3a}|=14.0 Hz, J_{3a,4}=9.0 Hz, |J_{1a,1b}|=14.0 Hz, J_{5,4}=10.1 Hz.



¹³C-NMR (100.6 MHz, DEPT, CH-Korrelation, C₆D₆)¹⁷⁴): δ = 16.29 und 16.50 (6-CH₃), 18.65 und 18.73 (2'B-CH₃), 19.47 (C(CH₃)₃), 21.19 (CH₃-Ar), 25.41, 25.43 (2-CH₃), 27.06 (C(CH₃)₃), 27.48 und 27.60 (C-8), 28.87 (C-4'), 30.38 (6'α-CH₃), 33.50 und 33.55 (2'α-CH₃), 36.55 (C-3), 40.74 (C-2'), 43.64, 43.74 und 44.24 (C-7 und C-5'), 56.99 (C-1'), 59.18 und 59.21 (C-3', J_{Se,C} = -64.8 Hz), 61.39 (C-

4), 70.60 (C-1), 72.42 (C-2), 74.96 und 75.10 (C-6'), 120.78 und 120.89 (C-5), 127.60-136.18, 143.17, 143.89 und 143.95 (C-6 und aromat. C).

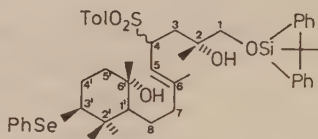
IR (CCl₄): 3650-3400 (OH), 1660, 1600, 1580 (C=C), 1310, 1150 cm⁻¹ (SO₂).

MS m/z (%): 841 (11), 785 (15), 686 (100), 685 (88), 669 (59), 667 (42), 626 (42), 513 (34), 235 (100).

C ₄₈ H ₆₄ O ₅ SSeSi (860.1)	Ber. für C ₄₈ H ₆₂ O ₄ S ⁸⁰ SeSi	842.3303
	Gef.	842.3283

Gemisch von (2R,4E)-1-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-8-((1S)-6t-hydroxy-2,2,6c-trimethyl-3c-phenylselanyl-cyclohex-yl)-2,6-dimethyl-4-toluolsulfonyl-oct-5t-en-2-ol (157a) und dem Stereoisomeren 157b

¹H-NMR (400 MHz, COSY, C₆D₆): δ = 0.73 (d, 2H), 1.12 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.20, 1.22, 1.26, 1.29, 1.31 (CH₃-Signale), 1.61-1.88 (m, 2H, CH₂-4'), 1.90 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.06 (m, 1H, 3-H_A), 2.08-2.35 (m, 1H), 2.79 (mk, 2H, 3'-H + 3-H_B), 3.44 und 3.55 (AB-Spektrum, 2H, CH₂-1), 4.32 (m, 1H, 4-H), 5.24 (d, 1H, 5-H), 6.85 (mk, 2H, aromat. H), 7.05 (mk, 3H, aromat. H), 7.23 (mk, 6H, aromat. H), 7.55 (mk, 2H, aromat. H), 7.70 (mk, 4H, aromat. H), 7.82 (mk, 2H, aromat. H); |J_{1a,1b}|=10.0 Hz, J_{5,4}=10.5 Hz (jeweils für beide Stereoisomere).



¹³C-NMR (100.6 MHz, DEPT, C₆D₆)¹⁷⁴): δ = 16.62 und 16.69 (6-CH₃), 18.44 und 18.50 (2'β-CH₃), 19.48 (C(CH₃)₃), 21.16 (C(CH₃)-Ar), 25.38, 25.52 und 25.58, 25.60 (2-CH₃ und 6'β-CH₃), 27.08 (C(CH₃)₃), 27.25 und 27.34 (C-8), 30.15 und 30.66 (C-4'), 30.97 (2'α-CH₃), 36.65 und 36.94 (C-3), 42.21 (C-2'), 43.72, 43.87 und 46.17 (C-7 und C-5'), 58.30 und 58.34 (C-3', J_{C,Se}=-66.7 Hz), 59.01 und 59.07 (C-1'), 61.46 und 61.55 (C-4), 70.55 und 70.64 (C-1), 72.44

(C-2), 76.84 und 77.07 (C-6'), 120.26 und 120.46 (C-5), 127.64-136.31, 143.65-143.98 (C-6 und aromat. C).

IR (CCl₄): 3650-3400 (OH), 1660, 1600, 1580 (C=C), 1310, 1300, 1150 cm⁻¹ (SO₂).

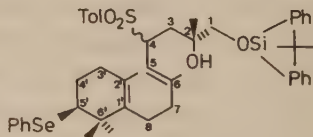
MS m/z (%): 785 (12), 767 (11), 765 (8), 686 (88), 685 (100), 669 (42), 667 (42), 512 (28), 255 (37), 235 (100).

C ₄₈ H ₆₄ O ₅ SSeSi (860.1)	Ber. für C ₄₄ H ₅₃ O ₄ SSi ⁸⁰ Se	785.2599
	Gef.	785.2611

Gemisch von (2R,4E)-1-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6-dimethyl-4-toluolsulfonyl-8-((S)-2,6,6-trimethyl-5-phenylselanyl-cyclohex-1-enyl)-oct-5t-en-2-ol (158a) und dem (S'R)-Isomeren (158b)

HPLC Säule : LiChrosorb Si 100 (5 µm)
 Laufmittel: iOctan-Chloroform-iPropanol=25:1:0.1
 Durchfluß : 8 ml/min
 Detektor : UV, 254 nm
 Schreiber : Papiervorschub 0.5 cm/min

¹H-NMR (400 MHz, COSY, CDCl₃): δ = 0.95 (d, 1H), 1.11 (C(CH₃)₃), 1.18-1.46 (CH₃-Signale), 1.88 und 1.89 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.05 (mk, 3-H_a und 4'-H_a), 2.43 (m, 1H, 4'-H_b), 2.80 (m, 1H, 3-H_b), 3.29 (m, 1H, 5'-H), 3.40 und 3.52 (AB-Spektrum, 2H, CH₂-1), 4.30 (m, 1H, 4-H), 5.19 (m, 1H, 5-H), 6.80 (mk, 2H, aromat. H), 7.02 (mk, 3H, aromat. H), 7.21 (mk, 6H, aromat. H), 7.60 (mk, 2H, aromat. H), 7.70 (mk, 4H, aromat. H), 7.81 (mk, 2H, aromat. H); |J_{1a,1b}| = 10.0 Hz (bei beiden Isomeren).



IR (CCl₄): 3650-3400 (OH), 1660, 1600 und 1580 (C=C), 1310, 1300 und 1150 cm⁻¹ (SO₂).

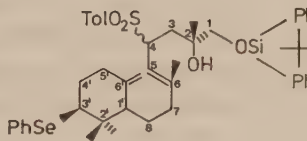
MS m/z (%): 686 (100), 669 (66), 626 (41), 557 (23), 512 (31), 255 (32), 235 (100).

C₄₈H₆₂O₄SSeSi (842.1) Ber. für C₄₈H₆₂O₄S⁸⁰SeSi 842.3303
Gef. 842.3337

Gemisch von (2R,4E)-1-(tert-Butyl-diphenyl-silylanyloxy)-8-((1R)-2,2-dimethyl-6-methylen-3c-phenylselanyl-cyclohex-yl)-2,6-dimethyl-4-toluolsulfonyl-oct-5t-en-2-ol (159a) und dem (1'S,3'R)-Isomeren (159b)

HPLC Bedingungen wie bei 158

¹H-NMR (400 MHz, COSY, C₆D₆): δ = 0.88 und 0.90 (s, 3H, CH₃), 1.10 und 1.11 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.15, 1.17, 1.21, 1.24, 1.30 (CH₃-Signale), 1.88 und 1.89 (s, 3H, CH₃-Ar), 1.91-2.25 (mk, 5H, darin 3-H_a und CH₂-4'), 2.68 und 2.72 (dd, 1H, 3-H_b), 3.13 und 3.23 (dd, 1H, 3'-H), 3.42 und 3.50 (AB-Spektrum, 2H, CH₂-1), 4.20-4.34 (m, 1H, 4-H), 4.53 und 4.82 (2d, J=7.5 Hz, und 5.0 Hz, 2H, =CH₂ an 6'), 5.20 (m, 1H, 5-H), 6.75-6.85 (mk, 2H, aromat. H), 6.97-7.06 (mk, 3H, aromat. H), 7.19-7.26 (mk, 6H, aromat. H), 7.57-7.63 (mk, 2H, aromat. H), 7.65-7.74 (mk, 4H, aromat. H), 7.78-7.85 (mk, 2H, aromat. H); |J_{3a,3b}|=14.0 Hz, |J_{1a,1b}|=12.0 Hz (bei beiden Stereoisomeren).



¹³C-NMR (100.6 MHz, DEPT, C₆D₆)¹⁷⁴): δ = 16.47 (6-CH₃), 19.46 (C(CH₃)₃), 21.18 (CH₃-Ar), 24.44 und 24.49 (C-4'), 25.06 (2'β-CH₃), 25.45 und 25.51 (2-CH₃), 27.05 (C(CH₃)₃), 29.05 und 29.09 (2'α-CH₃), 34.31, 36.69 und 36.86 (C-7, C-8 und C-3), 38.99 und 39.07 (C-5'), 41.55 (C-2'), 53.16 und 53.52 (C-1'), 58.93 und 59.04 (C-3', J_{Se,C}=-57.7 Hz), 61.38 und 61.55 (C-4), 70.53 und 70.88 (C-1), 72.39 und 72.46 (C-2), 108.13 und 108.27 (6'-CH₂=), 120.28 und

120.45 (C-5), 127.37-147.32 (olefin. und aromat. C).

IR (CCl₄): 3650-3400 (OH), 1310, 1300 und 1145 cm⁻¹ (SO₂).

MS m/z (%): 684 (0.5), 511 (3.6), 337 (3.0), 255 (47), 235 (100), 199 (66), 135 (63).

C₄₈H₆₂O₄SSeSi (842.1)

Ber. für C₄₂H₅₇O₄SSi 685.3746

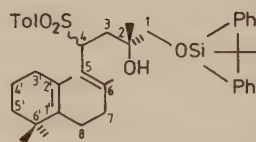
Gef.

685.3749

(2R,4E)-1-(tert-Butyl-diphenyl-silanyloxy)-2,6-dimethyl-4-toluolsulfonyl-8-(2,6,6-trimethyl-cyclohex-1-enyl)-oct-5t-en-2-ol (160)

Eine entgaste Lösung von **154** (10.1 mg, 11.8 µmol) in Toluol (0.3 ml) wurde mit Tributylzinnhydrid (4.8 µl, 17.7 µmol) und einer kleinen Menge Azoisobutyronitril versetzt. Danach wurde zwei Stunden bei 110°C gerührt. SC (1 g Kieselgel, Petrolether-Aceton=12:1) des Reaktionsgemisches ergab 4.9 mg (68%) **160**.

¹H-NMR (400 MHz, COSY, C₆D₆): δ = 0.98 (s, 3H, CH₃), 1.00 (s, 3H, CH₃), 1.12 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.19 (s, 3H, CH₃), 1.20 (s, 3H, CH₃), 1.51 (s, 3H, CH₃), 1.84 (s, 3H, CH₃-Ar), 2.05 (dd, 1H, 3-H_a), 2.43 (s, 1H), 2.82 (dd, 1H, 3-H_b), 3.42 und 3.53 (AB-Spektrum, 2H, CH₂-1), 4.30 (8 Linien, 1H, 4-H), 5.22 (d, 1H, 5-H), 6.78 (d, J=8.5 Hz, 2H, aromat. H), 7.17-7.26 (mk, 6H, aromat. H), 7.64-7.73 (mk, 4H, aromat. H), 7.76-7.84 (mk, 2H, aromat. H); |J_{3a,3b}| = 14.2 Hz, J_{3a,4} = 9.5 Hz, J_{3b,4} = 2.5 Hz, |J_{1a,1b}| = 10.0 Hz, J_{5,4} = 10.5 Hz.



¹³C-NMR (100.6 MHz, DEPT, C₆D₆)¹⁷⁴): δ = 16.47 (6-CH₃), 19.46 (C(CH₃)₃), 19.87 (C-4'), 19.91 (6'β-CH₃), 21.15 (CH₃-Ar), 25.57 (2-CH₃), 27.05 (C(CH₃)₃ und 2'-CH₃), 27.38 (C-8), 28.74 (6'α-CH₃), 32.97

(C-7), 35.13 (C-6'), 36.66 (C-3), 40.05 und 40.66 (C-3' und C-5'), 61.44 (C-4), 70.49 (C-1), 72.45 (C-2), 120.04 (C-5), 127.47-144.11 (olefin. und aromat. C).

IR (CCl₄): 3650-3400 (OH), 1660, 1600 (C=C), 1310, 1300 und 1145 cm⁻¹ (SO₂).

MS m/z (%): 513 (4), 473 (1.1), 377 (1.2), 337 (2.9), 255 (38), 235 (100).

C₄₂H₅₈O₄SSi (687.1)

Ber. für C₃₅H₄₉O₅Si 513.3553

Gef. 513.3547

7.3. Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
Ac	Acetyl
Ar	Aryl
aromat.	aromatisch
Ber.	Berechneter Wert
Bu	Butyl
d	Dublett (NMR)
DC	Dünnschichtchromatographie
dd	doppeltes Dublett (NMR)
DET	Diethyltartrat
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
Et	Ethyl
ETSA	(Trimethylsilyl)-essigsäureethylester
FGI	functional group interconversion
Gef.	Gefundener Wert
ges.	gesättigt
HMDS	Hexamethyldisilazan
HMPT	Hexamethylphosphorsäuretriamid
Hz	Hertz
IR	Infrarot-Spektroskopie
i.V.	im Vakuum
J	Kopplungskonstante (NMR)
konz.	konzentriert
Lit.	Literatur
M	Molekülion
m	Multiplett (NMR)
MCPBA	Metachlorperoxybenzoesäure
Me	Methyl
MHz	Megahertz
mk	Multiplett-komplex (NMR)
MS	Massenspektroskopie
NDSC	Niederdrucksäulenchromatographie
NMR	Kernmagnetische Resonanz
Pa	Pascal

Ph	Phenyl
proz.	prozentig
q	Quartett (NMR)
Rf	Substanzspezifische Größe in der DC
Rt	Raumtemperatur
s	Singulett (NMR)
SC	Säulenchromatographie
Schmp.	Schmelzpunkt
t	Triplett (NMR)
TBAF	Tetra-n-butylammoniumfluorid
THF	Tetrahydrofuran
TMEDA	Tetramethylethyldiamin
TMS	Tetramethylsilan
$w_{1/2}$	Halbwertsbreite

8. Literaturverzeichnis

- 1) a) Proceedings of the International Symposium on Forskolin, Hrsg.:
R.H. Rupp, N.J. de Souza und A.N. Dohadwalla, Hoechst India
Limited, 1985
b) Übersichtsartikel: K.B. Seamon,
Ann. Rep. Med. Chem. **19**, 293 (1984)
- 2) a) S.V. Bhat, B.S. Bajwa, H. Dornauer, N.J. de Souza und
H.-W. Fehlhäber, Tetrahedron Lett. **1977**, 1669
b) S.V. Bhat, A.N. Dohadwalla, B.S. Bajwa, N.K. Dadkar, H. Dornauer
und N.J. de Souza, J. Med. Chem. **26**, 486 (1983)
- 3) S.B. Katti, P.K. Jauhari und J.S. Tandon,
Ind. J. Chem. **17B**, 321 (1979)
- 4) P. Painuly, S.B. Katti und J.S. Tandon, Ind. J. Chem. **18B**, 214 (1979)
- 5) S. Singh, P. Painuly und J.S. Tandon, Ind. J. Chem. **23B**, 952 (1984)
- 6) A.K. Saxena, M.J. Green, H.-J. Shue, J.K. Wong, A.T. McPhail,
Tetrahedron Lett. **26**, 551 (1985)
- 7) a) Chemistry of Terpenes and Terpenoids,
Hrsg.: A.A. Newman, Academic Press, London and
New York 1972, S. 155
b) Übersichtsartikel: I. Wahlberg und C.R. Enzell,
Natural Product Reports 1987, 237
- 8) F. Böhlmann und H. Czerson, Phytochemistry **18**, 115 (1979)
- 9) A.J. Aasen, J.R. Hlubucek und C.R. Enzell,
Acta Chem. Scand. **B29**, 589 (1975)
- 10) I. Wahlberg, K. Karlsson, T. Nishida, K.-P. Cheng, C.R. Enzell,
J.-E. Berg und A.-M. Pilotti, Acta Chem. Scand. **B31**, 453 (1977)
- 11) I. Wahlberg, K. Karlsson, M. Curvall, T. Nishida und C.R. Enzell,
Acta Chem. Scand. **B32**, 203 (1978)
- 12) I. Wahlberg, M. Curvall und C.R. Enzell,
Acta Chem. Scand. **B32**, 310 (1978)
- 13) I. Wahlberg, K. Nordfors, M. Curvall, T. Nishida und C.R. Enzell
Acta Chem. Scand. **B33**, 437 (1979)
- 14) L. Reinhold und Y. Liwschitz,
Progress in Phytochemistry **3**, 249 (1972)
- 15) P.F. Vlad, N.D. Ungur, Synthesis **1983**, 216
- 16) A. Pancrazi, Q. Khuong-Huu und M.-M. Yanot,
Tetrahedron **32**, 447 (1976)

- 17) N.J. de Souza, A.N. Dohadwalla und J. Reden, Medicinal Research Reviews **3**, 201 (1983)
- 18) Übersichtsartikel: H. Scholz, Pharmazie in unserer Zeit **16**, 77 (1987)
- 19) a) W. Forth, D. Henschler und W. Rummel, Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, B.I.-Wissenschaftsverlag, Wien, Zürich 1984, S. 218
b) Übersichtsartikel: H. Scholz, Hospital Practice **1984**, 57
- 20) T. Kato, K. Ishii, I. Ichinose, Y. Nakai und T. Kumagai, J.C.S. Chem. Comm. **1980**, 1106
- 21) Y. Matsuki, M. Kodama und S. Ito, Tetrahedron Lett. **1979**, 4081
- 22) K.C. Nicolaou und W.S. Li, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1985**, 421
- 23) P.R. Jenkins, K.A. Menear, P. Barraclough und M.S. Nobbs, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1984**, 1423
- 24) F.E. Ziegler, B.H. Jaynes und M.T. Saindane, Tetrahedron Lett. **26**, 3307 (1985)
- 25) E.R. Koft, A.S. Kotnis und T.A. Broadbent, Tetrahedron Lett. **28**, 2799 (1987)
- 26) J.H. Hutchinson, G. Pattenden und P.L. Myers, Tetrahedron Lett. **28**, 1313 (1987)
- 27) M.G. Baraldi, A. Barco, S. Benetti, G.P. Pallini, E. Polo und D. Simoni, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1986**, 757
- 28) G. Bold, S. Chao, R. Bhide, S.-H. Wu, D.V. Patel und C.J. Sih, Tetrahedron Lett. **28**, 1973 (1987)
- 29) D. Neunert, Dissertation, Bochum, 1986
- 30) J.E. McMurry und M.D. Erion, J. Am. Chem. Soc. **107**, 2712 (1985)
- 31) E.J. Corey, N.W. Gilman und B.E. Ganem, J. Am. Chem. Soc. **90**, 5616 (1968)
- 32) A. Ichihara, Y. Kawakami und S. Sakamura, Tetrahedron Lett. **27**, 61 (1986)
- 33) F.E. Ziegler und B.H. Jaynes, Tetrahedron Lett. **26**, 5875 (1985)
- 34) S.-I. Hashimoto, M. Sonegawa, S. Sakata und S. Ikegami, J. Chem. Soc., Chem. Commun. **1987**, 24
- 35) S.R. Nadkarni, P.M. Akut, B.N. Ganguli, Y. Khandelwal, N.J. de Souza, R.H. Rupp und H.-W. Fehlhaber, Tetrahedron Lett. **27**, 5265 (1986)
- 36) G.M. Rubottom, M.A. Vazques und D.R. Pelegrina, Tetrahedron Lett. **1974**, 4319
- 37) E. Vedejs, D.A. Engler und J.E. Telschow, J. Org. Chem. **43**, 188 (1978)

- 38) E. Vedejs, J. Am. Chem. Soc. **96**, 5944 (1974)
- 39) F.A. Davis, L.C. Vishwakarma, J.M. Billmers, und J. Finn,
J. Org. Chem. **49**, 3241 (1984)
- 40) R.M. Moriarty und K.-C. Hou, Tetrahedron Lett. **25**, 691 (1984)
- 41) M.E. Krafft und R.A. Holton, Tetrahedron Lett. **24**, 1345 (1983)
- 42) G.M. Rubbottom, R.C. Mott und D.S. Krueger,
Synth. Commun. **7**, 327 (1977)
- 43) E.-i. Negishi und S. Chatterjee, Tetrahedron Lett. **24**, 1341 (1983)
- 44) Übersichtsartikel:
 - a) H.O. House, L.J. Czuba, M. Gall und H.D. Olmstead,
J. Org. Chem. **34**, 2324 (1969)
 - b) P. Brownbridge, Synthesis **1983**, 1
 - c) M. Lalonde, T.H. Chan, Synthesis **1985**, 817
- 45) H.H. Hergott und G. Simchen, Liebigs Ann. Chem. **1980**, 1718
- 46) A.R. Bassindale und T. Stout, Tetrahedron Lett. **26**, 3403 (1985)
- 47) G. Simchen, W. Kober, Synthesis **1976**, 259
- 48) H. Emde, G. Simchen, Synthesis **1977**, 867
- 49) E. Nakamura, T. Murofushi, M. Shimizu, I. Kuwajima,
J. Am. Chem. Soc. **98**, 2346 (1976)
- 50) R.D. Miller, D.R. McKean, Synthesis **1979**, 730
- 51) N.J. Hrib, Tetrahedron Lett. **28**, 19 (1987)
- 52) T.V. Lee und J. Toczek, Tetrahedron Lett. **23**, 2917 (1982)
- 53) J.P. McCormick, W. Tomasik und M.W. Johnson,
Tetrahedron Lett. **22**, 607 (1981)
- 54) C. Iwata, Y. Takemoto, A. Nakamura und T. Imanishi,
Tetrahedron Lett. **26**, 3227 (1985)
- 55) P.D. Bartlett und H.-K. Chu, J. Org. Chem. **45**, 3000 (1980)
- 56) G.M. Rubottom und J.M. Gruber, J. Org. Chem. **43**, 1599 (1978)
- 57) S.I. Pennanen, Tetrahedron Lett. **21**, 657 (1980)
- 58) L.A. Paquette, H.-S. Lin und J.C. Gallucci,
Tetrahedron Lett. **28**, 1363 (1987)
- 59) A. Hassner, R.H. Reuss und H.W. Pinnick,
J. Org. Chem. **40**, 3427 (1975)
- 60) A.G. Brook und D.M. Macrae, J. Organomet. Chem. **77**, C19 (1974)
- 61) J.H. Winter, Chemische Syntheseplanung in Forschung und Industrie,
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1982
- 62) R.B. Woodward und F.V. Brutcher, J. Am. Chem. Soc. **80**, 209 (1958)

- 63) P.S. Ellington, D.G. Hey und G.D. Meakins,
J. Chem. Soc. (C), **1966**, 1327
- 64) L. Mangoni, M. Adinolfi, G. Barone und M. Parrilli,
Tetrahedron Lett. **1973**, 4485
- 65) E.J. Corey, A. Venkateswarlu, J. Am. Chem. Soc. **94**, 6190 (1972)
- 66) K.K. Ogilvie, S.L. Beaucage, A.L. Schiffman, N.Y. Theriault und
K.L. Sadana, Can. J. Chem. **56**, 2768 (1978)
- 67) J.K.M. Sanders und J.D. Mersh,
Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc. **15**, 353 (1982)
- 68) A.I. Scott, Interpretation of the Ultraviolet Spectra of Natural
Products, Pergamon Press, Oxford, 1964, S. 55
- 69) I. Wahlberg, K. Nordfors, T. Nishida, C.R. Enzell und J.-E. Berg,
Acta Chem. Scand. **B37**, 209 (1983)
- 70) F. Bohlmann, C. Zdero, R.M. King und H. Robinson,
Phytochemistry **18**, 1234 (1979)
- 71) Y. Oshima, J.-i. Saito und H. Hikino, Tetrahedron **42**, 6443 (1986)
- 72) F. Bohlmann und C. Zdero, Liebigs Ann. Chem. **1985**, 1764
- 73) F. Bohlmann, C. Scheidges, R.M. King und H. Robinson,
Phytochemistry **23**, 1190 (1984)
- 74) Übersichtsartikel: D.L.J. Clive, Tetrahedron **34**, 1049 (1978)
- 75) D. Seebach, G. Calderari und P. Knochel, Tetrahedron **41**, 4861 (1985)
- 76) D. Liotta, M. Saindane, C. Barnum, und G. Zima,
Tetrahedron **41**, 4881 (1985)
- 77) Übersichtsartikel:
 - a) K.C. Nicolaou, Tetrahedron **37**, 4097 (1981)
 - b) K.C. Nicolaou, R.L. Magolda, W.J. Sipio, W.E. Barnette, Z. Lysenko
und M.M. Joullie, J. Am. Chem. Soc. **102**, 3784 (1980)
- 78) K.C. Nicolaou, N.A. Petasis und D.A. Claremon,
Tetrahedron **41**, 4835 (1985)
- 79) K.C. Nicolaou, W.E. Barnette und R.L. Magolda,
J. Am. Chem. Soc. **103**, 3480 (1981)
- 80) Übersichtsartikel: H.C.E. McFarlane und W. McFarlane,
NMR of Accessible Nuclei, ed. P. Laszlo,
Academic Press, New York, 1983, Vol 1, S. 275
- 81) K.C. Nicolaou und Z. Lysenko, Tetrahedron Lett. **1977**, 1257
- 82) D.L.J. Clive, G. Chittattu und C.K. Wong,
Can. J. Chem. **55**, 3894 (1977)
- 83) Übersichtsartikel: R.M. Magid, Tetrahedron **36**, 1901 (1980)

- 84) H. Hart, M. Verma und I. Wang, J. Org. Chem. **38**, 3418 (1973)
- 85) M.S. Kharasch, J. Kritchevsky und F.R. Mayo,
J. Org. Chem. **2**, 489 (1938)
- 86) G.E. Heasley, D.C. Hayse, G.R. McClung, D.K. Strickland,
V.L. Heasley, P.D. Davis, D.M. Ingle, K.D. Rold und T.S. Ungermann,
J. Org. Chem. **41**, 334 (1976)
- 87) C. Moureu und R. Chaux, Org. Synth. **1**, 166 (1961)
- 88) a) Übersichtsartikel: A. Ichihara, Synthesis **1987**, 207
b) M. Kodpinid, T. Siwapinyoyos und Y. Thebtaranonth,
J. Am. Chem. Soc. **106**, 4862 (1984)
- 89) G. Helmchen, K. Ihrig und H. Schindler,
Tetrahedron Lett. **28**, 183 (1987)
- 90) M. Bednarski und S. Danishefsky, J. Am. Chem. Soc. **105**, 3716 (1983)
- 91) O. Prakash, R. Roy und M.M. Dhar,
J. Chem. Soc. Perkin Trans. II **1986**, 1779
- 92) E. LeGoff, J. Org. Chem. **29**, 2048, (1964)
- 93) P.A. Stadler, A. Eschenmoser, H. Schinz und G. Stork,
Helv. Chim. Acta. **40**, 2191 (1957)
- 94) M. Kurbanov, A.V. Semenovskiy, W.A. Smit, L.V. Shmelev, V.F. Kucherov
Tetrahedron Lett. **1972**, 2175
- 95) M. Nishizawa, H. Takenaka und Y. Hayashi, J. Org. Chem. **51**, 806 (1986)
- 96) M. Nishizawa, H. Takenaka, H. Nishide und Y. Hayashi,
Tetrahedron Lett. **24**, 2581 (1983)
- 97) M. Nishizawa, H. Nishide und Y. Hayashi,
Tetrahedron Lett. **25**, 5071 (1984)
- 98) Übersichtsartikel: P.D. Magnus, Tetrahedron **33**, 2019 (1977)
- 99) B.M. Trost, H.C. Arndt, P.E. Strege und T.R. Verhoeven,
Tetrahedron Lett. **1976**, 3477
- 100) J.-B. Baudin, M. Julia und C. Rolando,
Tetrahedron Lett. **26**, 2333 (1985)
- 101) R.D. Little und S.O. Myong, Tetrahedron Lett. **21**, 3339 (1980)
- 102) J.R. Hwu, J. Org. Chem. **48**, 4432 (1983)
- 103) J.G. Calzada und J. Hooz, Org. Synth. **54**, 63 (1974)
- 104) J. Hooz und S.S.H. Gilani, Canad. J. Chem. **46**, 86 (1968)
- 105) S. Terao, K. Kato, M. Shiraishi und H. Morimoto,
J.C.S. Perkin I **1978**, 1101
- 106) E.H. Axelrod, G.M. Milne, E.E. van Tamelen,
J. Am. Chem. Soc. **92**, 2139 (1970)

- 107) P.A. Grieco und Y. Masaki, *J. Org. Chem.* **39**, 2135 (1974)
- 108) S. Torii, K. Uneyama, I. Kawahara und M. Kuyama,
Chem. Lett. **1978**, 455
- 109) Übersichtsartikel:
 - a) M. Vandewalle und P. De Clercq, *Tetrahedron* **41**, 1767 (1985)
 - b) J.D. White, R.W. Skeeane und G.L. Trammell,
J. Org. Chem. **50**, 1939 (1985)
- 110) R.W. Skeeane, G.L. Trammell und J.D. White,
Tetrahedron Lett. **1976**, 525
- 111) W.H. Okamura, R. Peter und W. Reischl,
J. Am. Chem. Soc. **107**, 1034 (1985)
- 112) T. Katsuki, K.B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 5974 (1980)
- 113) Übersichtsartikel:
 - a) C.H. Behrens, K.B. Sharpless, *Aldrichimica Acta* **16**, 67 (1983)
 - b) K.B. Sharpless, C.H. Behrens, T. Katsuki, A.W.M. Lee, V.S. Martin
M. Takatani, S.M. Viti, F.J. Walker und S.S. Woodard,
Pure & Appl. Chem. **55**, 589 (1983)
 - c) A. Pfenniger, *Synthesis* **1986**, 89
- 114) Übersichtsartikel:
 - a) J.G. Smith, *Synthesis* **1984**, 629
 - b) A.S. Rao, S.K. Paknikar und J.G. Kirtane,
Tetrahedron **39**, 2323 (1983)
- 115) I.D. Williams, S.F. Pedersen, K.B. Sharpless und S.J. Lippard,
J. Am. Chem. Soc. **106**, 6430 (1984)
- 116) S.F. Pedersen, J.C. Dewan, R.R. Eckman und K.B. Sharpless,
J. Am. Chem. Soc. **109**, 1279 (1987)
- 117) K.B. Sharpless und T.R. Verhoeven, *Aldrichimica Acta* **12**, 63 (1979)
- 118) J.-S. Dung, R.W. Armstrong, O.P. Anderson und R.M. Williams,
J. Org. Chem. **48**, 3592 (1983)
- 119) T. Hosokawa, Y. Makabe, T. Shinohara und S.-I. Murahashi,
Chem. Lett. **1985**, 1529
- 120) B.E. Rossiter, T. Katsuki und K.B. Sharpless,
J. Am. Chem. Soc. **103**, 464 (1981)
- 121) Ch. Meister und H.-D. Scharf, *Liebigs Ann. Chem.* **1983**, 913
- 122) S.K. Chaudhary und O. Hernandez, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 99
- 123) R.M. Hanson und K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **51**, 1922 (1986)
- 124) J.A. Dale, D.L. Dull und H.S. Mosher, *J. Org. Chem.* **34**, 2543 (1969)
- 125) U. Thiel, Vertiefungsarbeit Bochum, 1986

- 126) R. Naef und D. Seebach, Liebigs Ann. Chem. **1983**, 1930
- 127) D. Seebach, R. Naef und G. Calderari, Tetrahedron **40**, 1313 (1984)
- 128) W. Ladner, Chem. Ber. **116**, 3413 (1983)
- 129) D. Seebach und R. Naef, Helv. Chim. Acta **64**, 2704 (1981)
- 130) a) R. Barner und J. Hübscher, Helv. Chim. Acta **66**, 880 (1983)
b) P.A. Stadler, A.J. Frey und A. Hofmann,
Helv. Chim. Acta **46**, 2300 (1963)
- 131) S.V. Frye, E.L. Eliel und W.R. Kenan,
Tetrahedron Lett. **26**, 3907 (1985)
- 132) E.L. Eliel und S. Morris-Natschke, J. Am. Chem. Soc. **106**, 2937 (1984)
- 133) J.E. Lynch und E.L. Eliel, J. Am. Chem. Soc. **106**, 2943 (1984)
- 134) C.F. Lane, H.L. Myatt, J. Daniels und H.B. Hopps,
J. Org. Chem. **39**, 3052 (1974)
- 135) N.M. Yoon, C.S. Pak, H.C. Brown, S. Krishnamurthy und T.P. Stocky,
J. Org. Chem. **38**, 2786 (1973)
- 136) K.-H. Metten, Vertiefungsarbeit Bochum, 1987
- 137) H.C. Brown, Y.M. Choi und S. Narasimhan,
J. Org. Chem. **47**, 3153 (1982)
- 138) K. Omura und D. Swern, Tetrahedron **34**, 1651 (1978)
- 139) A.J. Mancuso, S.-L. Huang und D. Swern, J. Org. Chem. **43**, 2480 (1978)
- 140) Übersichtsartikel: A.J. Mancuso, D. Swern, Synthesis **1981**, 165
- 141) F. Heinemann, Vertiefungsarbeit Bochum, 1987
- 142) P.J. Kocienski, B. Lythgoe und S. Ruston, J.C.S. Perkin I **1978**, 829
- 143) T. Nakata, K. Saito und T. Oishi, Tetrahedron Lett. **27**, 6345 (1986)
- 144) S. Hanessian, A. Ugolini, P.J. Hodges, P. Beaulieu, D. Dube
und C. Andre, Pure & Appl. Chem. **59**, 299 (1987)
- 145) M. Caron, K.B. Sharpless, J. Org. Chem. **50**, 1557 (1985)
- 146) M.J. Eis, J.E. Wrobel und B. Ganem,
J. Am. Chem. Soc. **106**, 3693 (1984)
- 147) C. Greck, P. Grice, S.V. Ley und A. Wonnacott,
Tetrahedron Lett. **27**, 5277 (1986)
- 148) N.S. Isaacs und A.V. George, Chemistry in Britain **1987**, 47
- 149) P. Welzel, Nachr. Chem. Tech. Lab. **31**, 184 (1983)
- 150) W. Holtmeier und P. Welzel, Tetrahedron Lett. **1976**, 3423
- 151) P. Welzel, W. Holtmeier und B. Weßling,
Liebigs Ann. Chem. **1978**, 1327
- 152) F.G. Bordwell und M.L. Douglass, J. Am. Chem. Soc. **88**, 993 (1966)

- 153) G. Ohloff, C. Vial, E. Demole, P. Enggist, W. Giersch, E. Jegou, A.J. Caruso, J. Polonsky und E. Lederer, *Helv. Chim. Acta* **69**, 163 (1986)
- 154) G. Ohloff, C. Vial, H.R. Wolf, K. Job, E. Jegou, J. Polonsky und E. Lederer, *Helv. Chim. Acta* **63**, 1932 (1980)
- 155) B. Corbel, J.M. Decesare und T. Durst, *Can. J. Chem.* **56**, 505 (1978)
- 156) D. Hoppe und F. Lichtenberg, *Angew. Chem.* **96**, 241 (1984)
- 157) E. van Hülzen und D. Hoppe, *Tetrahedron Lett.* **26**, 411 (1985)
- 158) B. Achmatowicz, E. Baranowska, A.R. Daniewski, J. Pankowski und J. Wicha, *Tetrahedron Lett.* **26**, 5597 (1985)
- 159) B. Giese und R. Rupaner, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 231
- 160) S.V. Ley, B. Lygo, F. Sternfeld und A. Wonnacott, *Tetrahedron* **42**, 4333 (1986)
- 161) S. Yamada, K. Nakayama, H. Takayama, T. Shinki und T. Suda, *Tetrahedron Lett.* **25**, 3239 (1984)
- 162) M. Nishizawa, H. Nishide und Y. Hayashi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 467
- 163) Übersichtsartikel:
 - a) B.-T. Gröbel, D. Seebach, *Synthesis* **1977**, 357
 - b) D. Seebach, *Synthesis* **1969**, 17
- 164) F. Bohlmann, S. Banerjee, J. Jakupovic, M. Grenz, L.N. Misra, G. Schmeda-Hirschmann, R.M. King und H. Robinson, *Phytochemistry* **24**, 511 (1985)
- 165) G.L. Olson, H.-C. Cheung, K.D. Morgan, C. Neukom und G. Saucy, *J. Org. Chem.* **41**, 3287 (1976)
- 166) J.A. Marshall und R.C. Andrews, *J. Org. Chem.* **50**, 1602 (1985)
- 167) N. Miyashita, A. Yoshikoshi und P.A. Grieco, *J. Org. Chem.* **42**, 3772 (1977)
- 168) L. Crombie, R.W. King und D.A. Whiting, *J.C.S. Perkin I* **1975**, 913
- 169) D. Kritchevsky und M.R. Kirk, *Arch. Biochem. Biophys.* **35**, 346 (1952)
- 170) Die Zuordnungen der CH₃-Signale erfolgten durch Vergleich mit den Literaturangaben (11,69,72,73,153,171). Sie sind daher in einigen Fällen mit Unsicherheiten behaftet.
- 171) B.L. Buckwalter, I.R. Burfitt, A.A. Nagel, E. Wenkert und F. Näf, *Helv. Chim. Acta* **58**, 1567 (1975)
- 172) Die Zuordnung der Signale ist durch NOE-Experimente abgesichert.
- 173) M. De Bernardi, G. Millerio, G. Vidari und P. Vita-Finzi, G. Fronza, *J.C.S. Perkin I* **1980**, 221
- 174) Die Zuordnung der Signale wurde durch Vergleich mit den Daten verwandter Verbindungen ⁹⁵⁾ getroffen.

Lebenslauf

02. April 1960	geboren in Remscheid
Dezember 1966 bis Juli 1970	Besuch der Grundschule in Remscheid-Lennep
August 1970 bis Mai 1979	Besuch des Röntgen-Gymnasiums in Remscheid-Lennep
Juli 1979 bis Oktober 1980	Zivildienst
Oktober 1980	Beginn des Chemiestudiums an der Ruhr-Universität Bochum
Oktober 1982	Vordiplom Chemie
Oktober 1983 und Oktober 1984	Diplomprüfungen
November 1984 bis April 1985	Diplomarbeit
Juni 1985 bis Juli 1987	Anfertigung der vorliegenden Dissertation

